

課題名	5C-1153 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
課題代表者名	八重樫伸生（東北大学大学院医学系研究科・周産期医学分野・教授）
研究実施期間	平成23～25年度
累計予算額	120,032千円（うち25年度34,294千円） 予算額は、間接経費を含む。
本研究のキーワード	リスク評価、リスク・ベネフィット解析、エコチル調査、メチル水銀、n-3系不飽和脂肪酸、母児間移行、トランス酸、遺伝要因

研究体制

- (1)疫学調査の実施とリスク・ベネフィット比較（東北大学大学院医学系研究科）
- (2)妊婦の脂肪酸摂取および児への移行（女子栄養大学）
- (3)妊婦期における脂肪酸代謝の解析（東北大学大学院農学研究科）

研究概要

1. はじめに（研究背景等）

環境由来化学物質の一つであるメチル水銀について、海外及び国内の先行研究から、胎児期及び新生児期における曝露により、出生児の成長・発達の遅れや偏りが引き起こされることが報告されている。その背景として、発生及び成長の過程にある胎児及び新生児は化学物質に対して感受性が高いためと考えられる。そして、メチル水銀など脂溶性かつ環境中で難分解性を有する化学物質については、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り、ヒトの主な曝露源は魚介類の摂取と考えられる。その一方で、魚介類にはとn-3系不飽和脂肪酸（n-3PUFA）であるドコサヘキサエン酸（DHA）などが豊富に含まれており、児の成長や発達に必須と考えられている。このため、魚介類摂取は、化学物質曝露という負の側面と、栄養素摂取という正の両面性を有することとなる。メチル水銀などの生物濃縮性を有する化学物質の曝露回避には、魚介類摂取の制限が有効であるが、魚介類摂取の機械的な抑制は、DHAの欠乏という新たなリスクを引き起こす危険性が懸念される（＝リスクのトレードオフ）。このため魚介類摂取のようにリスクとベネフィットのような両面性を有する場合、化学物質の健康リスクを解析するのみならず、魚介類摂取の栄養学的なベネフィットに焦点を合わせた研究を同時に実施することが必須と考えられた。なお、我が国には、n-3PUFAの栄養学的なベネフィットに着目した出生コホート研究はない。

環境省が開始した「子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）」は、メチル水銀や難分解性有機汚染物質（POPs）などの化学物質曝露と、児の成長と発達との関連性を検証することを中心課題の一つとして位置づけている。ただし、エコチル調査ではn-3PUFA解析などは計画に含まれておらず、ベネフィットの評価は行われない。さらに、エコチル調査では、児の発達を質問票調査以外で直接測定するのは2歳以降である。そこで本研究では、1) 母親末梢血及び臍帯血の赤血球膜中の脂肪酸分析を実施し、n-3PUFAの児への移行を推定し、魚介類摂取のベネフィットを明らかにするとともに、2) 子どもの成長と発達を追跡するため、新生児行動評価及び生後7ヶ月での発達検査を実施した。魚介類摂取のリスクとベネフィットの両面性の詳細な解析は、エコチル調査の中心仮説を補強するとともに、n-3PUFA摂取の意義を明らかにすることができると期待された。

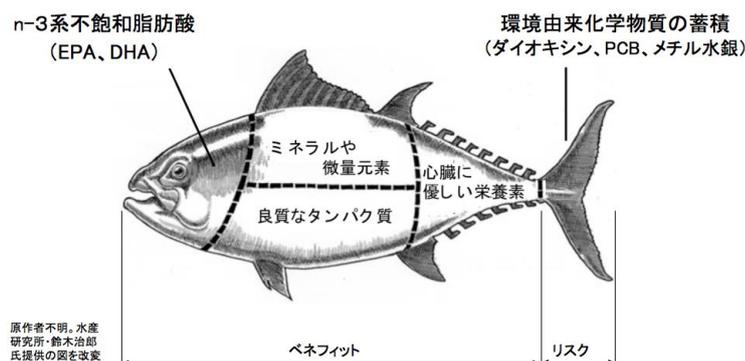


図1 魚介類摂取を介して取り込む化学物質のリスクを評価するには、魚介類が有する栄養学的なベネフィットも考慮した調査が必要と考えられた。

2. 研究開発目的

出生コホート調査の手法を用い、胎児期及び新生児期におけるメチル水銀曝露とn-3PUFAの摂取に伴うリスクとベネフィットの比較を目指した。胎児及び新生児はメチル水銀ばく露に対して感受性が高いと考えられており、人を対象とするリスク評価の重要性が指摘されている。ただし、魚介類にはメチル水銀のみならずn-3PUFAなど児の成長と発達に密接な栄養素が豊富であり、リスク評価を行う上で、魚介類のリスクを示すのみではなく、栄養学的なベネフィットの両面性の解析が必要と考えられた。

出生コホート調査は疫学的にもエビデンスレベルは高いものの、その一方で経費的に負担が大きく、準備と経過観察の時間を必要とし、メチル水銀とn-3PUFAのみを単独で目標として実施することは実質的に困難と懸念される。このため環境省が実施するエコチル調査の機会を利用し、エコチル調査に追加する形で研究計画を具体化した。

エコチル調査では、大規模なコホートにより子どもたちを13歳まで追跡することが目標となっている。本追加調査では、化学物質曝露に加え、栄養学的な要素であるn-3PUFA摂取のベネフィットについて解析し、出生児の成長を追跡した。なお、エコチル調査ではこの栄養学的な要因について質問票調査しか行われぬ。魚介類摂取のベネフィットの一つと考えられるn-3PUFAに着目し、母体血及び臍帯血赤血球の脂肪酸分析を実施することで、客観的な指標が得られるとともに、その他の交絡要因(遺伝要因、トランス体など)を含めた総合的な解析を目指した。このような検討は、エコチル調査の中心仮説を補強する上でも有用と考えられた。

3. 研究開発の方法

(1) 疫学調査の実施とリスク・ベネフィット比較

エコチル調査の機会を利用し、気仙沼～石巻地区のエコチル調査協力者を対象に、追加の出生コホート調査を実施した。登録に際して、エコチル調査登録者に対して、あらかじめインフォームドコンセントを得て調査を行った。登録・除外基準はエコチル調査と同一とした。調査に先立ち、脂肪酸代謝などに関するゲノム解析を含めて研究計画を東北大学医学系研究科倫理委員会に提出し、承認を得て調査を行った。

曝露指標として、出産時の母親毛髪総水銀を分析し、メチル水銀曝露の指標とした。n-3PUFAの摂取量は、母体血(妊娠28週頃)および臍帯血を採取し、サブテマ2にて脂肪酸分析を実施し、赤血球のDHAレベルまたはn-6PUFAの一つであるアラキドン酸(ARA)との比率であるDHA/ARAを指標として解析した。その他に、胎盤及び母乳(生後7ヶ月)を収集しサブテマ2及び3に提供した。児の成長と発達の指標として、出産時の産科学的指標(在胎日数、出生体重など)に加え、ブラゼルトン新生児行動評価(生後3日目)及び新版K式発達検査2001(7ヶ月)を実施した。その他の基本属性は、エコチル調査で収集されたデータ(自記式質問票調査、ドクター調査票など)を活用して解析した。母親の魚摂取量もエコチル調査の結果を活用したが、素点から独自に摂取量を推定し解析に用いた。メチル水銀及び母親魚摂取量は対数変換して解析に用いた。

(2) 妊婦の脂肪酸摂取および児への移行

母親の脂肪酸摂取量を推定するとともに、母親から児への脂肪酸移行を正確に測定するため、母体血(妊娠中期の28週頃)及び臍帯血赤血球から脂質を抽出し、ガスクロマトグラフィーにより脂肪酸分析を実施した。その際に、n-3PUFAは過酸化などで分解しやすいことを考慮し、試料採取から分析までを速やかに実施する体制を構築し調査を進めた。脂肪酸の指標は、全脂肪酸に占める各脂肪酸の割合とした。また、母体血及び臍帯血赤血球DHAレベルに影響しうる要因について、多変量解析の手法を用いて探索的な検討を実施した。

(3) 妊婦期における脂肪酸代謝の解析

DHA要求量が増大する妊娠期には魚介類からDHAを直接摂取する必要があると指摘されているものの、DHAは α -リノレン酸からの生合成が可能であるとされる。 α -リノレン酸は日本で利用される主要な植物油である大豆油やナタネ油に豊富に含まれており、 α -リノレン酸からの生合成経路もDHAの主要な供給源になり得る可能性がある。妊娠期間におけるn-3PUFA生合成の解析を行うため、1) 胎盤の脂肪酸組成の詳細な解析と、保存性・部位毎の組成の変動の検討、2) サブテマ2と連携した母体・臍帯血赤血球との比較、を実施した。また、交絡要因の影響を確認するため、3) 胎盤中トランス脂の化学分析とトランス酸による阻害反応の確認について基礎的な解析を進めた。

4. 結果及び考察

(1) 疫学調査の実施とリスク・ベネフィット比較

コホートの登録について、気仙沼～石巻地域のエコチル調査参加者のうち、2293名の母親に説明を実施し、そのうち1879名より同意を得て調査を進めた(同意率81.9%)。この中で、曝露指標ならびに基本属性などが揃っているデータについて解析した。

母親毛髪総水銀について、母体血及び臍帯血赤血球のDHAレベルとの間に正の相関係数が観察された(図2)。メチル水銀とDHAは共に魚介類から摂取されると考えられ、そのため両者の間に高い関連性が認められたものと考えられた。実際に、母親魚摂取量と毛髪総水銀または母体血及び臍帯血DHAレベルの間にも統計学的に有意な正の相関係数が観察された。

次に、曝露指標と産科学的指標との関連性について検討した。臍帯血赤血球DHAが増加すると在胎日数が延長し、DHAレベルが1%上がると在胎日数がおおよそ1.5日延長した(図3)。この影響の大きさは統計学的に有意であるものの、DHAを現状よりさらに5%も上げることは実質的に不可能であり、臨床的な意義は小さいと考えられた(5%上げても、在胎日数の延長は1週間程度)。なお、DHAが増加しても出生体重は変化しなかった。また、メチル水銀と出生体重及び在胎日数の間に関連性は観察されなかった。

心理指標のうち、新生児行動評価についてはメチル水銀またはDHAとの間には有意な関連性は認められなかった。生後7ヶ月に実施した発達検査では、発達指数とDHA/ARAの間に統計学的に有意な関連性は観察されなかった。しかしながら、メチル水銀については認知・適応領域スコアで負の関連性が認められた。表1に新版K式発達検査と曝露指標との単変量解析の結果を示したが、母親毛髪総水銀と認知・適応領域スコアの間には負の相関係数が観察された。共変量を考慮した重回帰分析(表2)では、共変量としてDHA/ARAを含めない場合(表2のmodel 3)、メチル水銀と認知・適応領域スコアの間に関連性は認められないが、共変量にDHA/ARAを加えた場合、メチル水銀の負の影響が再び確認された。

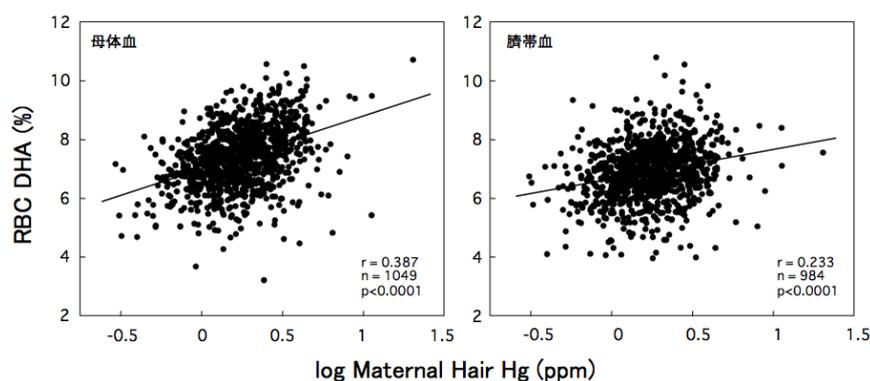


図2 母親毛髪総水銀と母親末梢血赤血球(左)または臍帯血赤血球(右)DHAとの関連性。

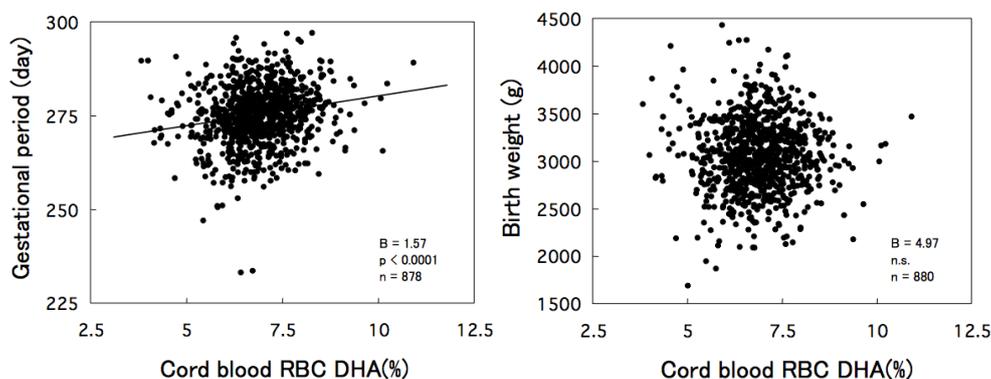


図3 臍帯血DHAと在胎日数(左)及び出生体重との関連性

表1 新版K式発達検査の結果と曝露指標との関連性

	n	平均	標準偏差	曝露指標との関連性 (pearson's r)					
				毛髪総水銀		魚介類摂取量		DHA/ARA	
				r	p	r	p	r	p
姿勢・運動領域	562	98.6	16.7	-0.007	0.87	-0.038	0.40	-0.081	0.078
認知・適応領域	562	104.1	14.4	-0.136	0.0018	-0.014	0.76	-0.039	0.39
言語・社会領域	562	100.9	10.9	-0.070	0.11	-0.022	0.62	-0.067	0.14
全領域	562	103.4	10.4	-0.087	0.047	-0.028	0.54	-0.094	0.039

以上より、n-3PUFAの栄養学的ベネフィットが在胎日数の延長として認められたものの、日本人のDHA摂取量は欧米に比べて比較的高く(サブテーマ2で検討した表3を参照)、今回の調査結果に基づく限り、これ以上のDHA摂取を行う利点は小さいと推測された。その一方で、メチル水銀曝露に伴う負の影響が観察され、メチル水銀の高曝露群においては、メチル水銀の曝露低減が必要と考えられた。従って、現在のn-3PUFA摂取量を維持しつつ、メチル水銀の曝露を回避することが重要と考えられ、メチル水銀含有割合が高い魚介類に関する情報を中心とするリスクコミュニケーションの重要性があらためて確認された。

表2 新版K式発達検査の認知・適応領域スコアと曝露指標との関連性(重回帰分析)

	Model 1		Model 2			Model 3			Model 4		
	B	p	B	標準β	p	B	標準β	p	B	標準β	p
自由度調整R ²	0.017		0.021			0.276			0.292		
n	525		468			491			440		
臍帯血DHA/ARA			-0.39	0.00	0.97				4.14	0.02	0.63
毛髪総水銀	-8.08	0.0018	-10.00	-0.17	0.0007	-3.04	-0.05	0.20	-5.40	-0.09	0.044
魚摂取量			0.33	0.01	0.85				-0.93	-0.03	0.55
出産時母親年齢						-0.16	-0.05	0.18	-0.11	-0.04	0.37
妊娠前BMI						-0.12	-0.03	0.45	-0.14	-0.04	0.40
妊娠期間中体重増						0.09	0.03	0.53	0.08	0.03	0.57
出産順位(経産)						0.71	0.05	0.26	0.82	0.06	0.21
分娩様式(帝王切開)						0.72	0.04	0.36	1.06	0.06	0.21
出生体重						0.00	0.07	0.18	0.00	0.05	0.32
在胎日数						-0.17	-0.12	0.023	-0.22	-0.14	0.009
児の性別(女児)						-0.21	-0.02	0.70	-0.17	-0.01	0.78
喫煙習慣(有り)						-1.26	-0.04	0.30	-1.54	-0.05	0.22
飲酒習慣(有り)						-0.60	-0.01	0.75	0.45	0.01	0.82
受動喫煙(有り)						0.14	0.01	0.82	-0.08	-0.01	0.90

この他にテスターを共変量に用いた。

(2) 妊婦の脂肪酸摂取および児への移行

出生コホート調査より得られた母体血及び臍帯血の赤血球中脂肪酸分析を実施した。日本人の臍帯血赤血球DHAレベルを海外の先行研究と比較すると(表3)、欧米の妊婦に比較し、日本人妊婦のDHAレベルが高いことが示され、欧米で行われたDHA介入群のレベルとほぼ一致した。例外は、魚介類を多食する食習慣を有する集団であり、その場合は日本人とほぼ同じDHAレベルであった。

母体血と臍帯血を比較すると、n-6PUFAであるARAは、母体血に比べて臍帯血で高値を示すことが確認された。ARAは胎児期における細胞膜構築材料として重要であり、胎盤経由で積極的に児へ移行している可能性が示唆された。その他の脂肪酸についても、母体血と臍帯血の間には正の関連性が観察され、児の脂肪酸レベルを決定する上で、母親の血液中の脂肪酸レベルが重要であることが示された。一方、n-3PUFAであるDHAも、母体血と臍帯血の間に正の相関係数が認められたが、母体血DHAが6.6%より高い場合には、臍帯血DHAは母体血DHAより低く、母体血DHAがこれより低い場合には臍帯血DHAは母体血より高いことが示された(図4)。母体血と臍帯血DHAの転換ポイントである6.6%を、母体血赤血球中のDHA量の下限值と仮定するならば、協力者の母親の約3/4は、児のDHAの需要をほぼ満たしていたことが示唆された。

母体血及び臍帯血DHAの決定要因について検索した。母親の年齢、毛髪水銀量、魚摂取量、母親のサプリメント摂取が高く、母親と父親の学歴が高い場合に、母体血赤血球中DHAは高いこと、一方で、妊娠初期

及び中期において母親と父親が喫煙し、受動喫煙の頻度が高い場合に母体血赤血球中DHAは低いことが示された。さらに、臍帯血赤血球中DHAは、在胎日数、母親の体重増加量などとも関連性が観察された。臍帯血DHAのレベルを維持する上で、栄養学的視点のみならず、公衆衛生的視点も重要と考えられた。

表3 母体血及び臍帯血間の赤血球脂肪酸組成（先行研究）

	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(600 mg/day)
本研究	1436/1115	7.4	6.9	

Ruyle E, et al, Proc Natl Acad Sci USA, 87:7902-7906, 1990.

Vlaardingerbroek H, Hornstra G, Prostaglandins, Leukot Essent Fatty Acids, 71:363-374, 2004.

Courville AB, et al, Nutr Res, 29:151-155, 2009.

Kuipers RS, et al, Prostaglandins, Leukot Essent Fatty Acids, 85:387-397, 2011.

Carlson SE, et al, Am J Clin Nutr, 97:808-15, 2013.

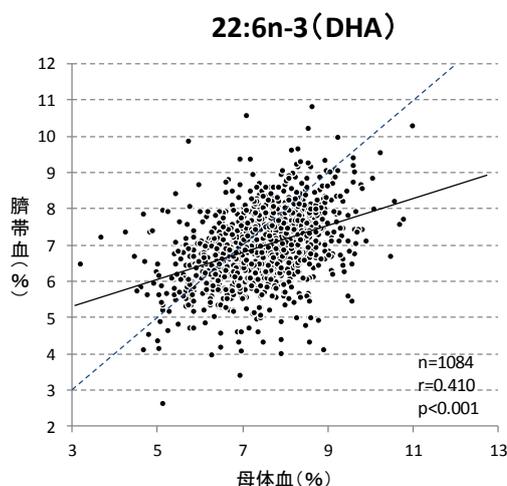


図4 母体血と臍帯血赤血球脂肪酸間の相関。実線は母体血と臍帯血の回帰直線を示し、点線は $y=x$ を示す。

表4 胎盤中トランス体と産科学的指標との関連性

	在胎日数 (日)	出生体重 (g)	出生身長 (cm)	胎盤重量 (g)	非妊時BMI (kg/m ²)	体重増加 (kg)
Pt9,18:1	0.072	0.017	0.005	-0.007	0.013	-0.077
Pt10,18:1	0.142 **	0.124 *	0.084	0.027	0.063	-0.018
Pt11, 18:1	0.046	-0.025	-0.011	-0.108 *	-0.016	-0.039
P_trans	0.118 *	0.060	0.040	-0.027	0.031	-0.057

略語: P placenta

n=386, Pearson相関係数, * $p<0.05$, ** $p<0.01$

(3) 妊婦期における脂肪酸代謝の解析

胎盤を活用し、脂肪酸分析ならびに人工的な脂肪酸であるトランス酸の解析を実施した。胎盤DHAはその前駆体であるドコサペンタエン酸含量と高い相関を持つことが示され、またn-6PUFAのジホモγリノレン酸の位置に相当するn-3系のエイコサテトラエン酸が胎盤から検出され、そのエイコサテトラエン酸がエイコサペンタエン酸(EPA)と高い相関が見られたことから、DHA前駆体のEPA含量も食事由来だけではなく、α-リノレン酸からの生合成が関与すると考えられた。

胎盤から抽出された脂質に含まれるトランス酸含量の平均値は、エライジン酸(t9, 18:1)で0.09%、バクセン酸(t11, 18:1)で0.05%であり、18:1のトランス酸合計では0.19%と微量であった。胎盤のエライジン酸は胎盤ARAおよび母体血赤血球ジホモγリノレン酸と弱い負の相関が認められたものの、産科学的指標に対して明確な負の影響は観察されなかった(表4)。

なお、今回の知見は、エコチル調査の本体調査とは異なる追加調査によるものであり、本体調査の結果を表すものではない。

5. 本研究により得られた主な成果

(1) 科学的意義

環境省が進めているエコチル全体調査と連携し、メチル水銀などの曝露源ともなる魚介類摂取のリスクと、その魚介類摂取の栄養学的なベネフィットを明らかにするため、不飽和脂肪酸に焦点を当てた栄養疫学を前向きコホート調査として進めた。エコチル調査では魚介類摂取のリスク(=化学物質曝露)を主に検証する研究であり、本追加調査を並行させることで、魚介類摂取のベネフィット(=栄養学的な利点)についても実証的エビデンスの蓄積が可能と期待された。DHAなどのn-3PUFA摂取は出生児の成長と発達に有利とされているものの、日本人を対象とした疫学的なエビデンスはまだない。今回、臍帯血DHAと在胎日数との間に統計学的に有意な正の関連性があることを証明したが、臍帯血DHAを1%上げても、在胎日数の延長は1.5日程度にとどまり、臍帯血DHAをさらに5%(=在胎日数に換算して約1週間の延長)上げるのは困難であると考えられ、実質的な意義については大きくないと判断された。さらに、児の神経行動学的な発達とn-3PUFAとの関連性について、新生児行動評価及び新版K式発達検査より解析を行ったが、n-3PUFAの栄養学的な意義は明らかではなかった。その一方で、n-3PUFAレベルが高い場合にメチル水銀曝露も高く、またメチル水銀曝露が高い場合に新版K式発達検査の認知行動指標に負の影響があることがあらためて確認された。以上より、現在の日本人の魚介類摂取については、これ以上の摂取を推奨する科学的な根拠は得られず、それよりも魚介類摂取を減らすことなくメチル水銀曝露の低減を目指すことが必要と考えられた。

(2) 環境政策への貢献

<行政が既に活用した成果>

特に記載すべき事項はない。

<行政が活用することが見込まれる成果>

母親毛髪総水銀値と、生後7ヶ月で実施した新版K式発達検査の認知・適応領域スコアが負に関連したことから、胎児期におけるメチル水銀曝露の負の影響があらためて確認された。平成25年に「水銀に関する水俣条約」が締結され、健康に関する側面(第16条)について「水銀の影響を受けるおそれのある人々の特定・保護のための戦略・プログラムの作成・実施」や「水銀の影響を受けている人々に対する適切な健康管理」などが提唱されている。魚介類から取り込むメチル水銀の多くは、海底火山などから放出された水銀が生態系でメチル化を受け魚介類に生物濃縮したものと考えられるが、メチル水銀に対するハイリスク集団は胎児であり、妊娠または妊娠を予定している女性に対する情報提供や教育が重要と考えられた。その具体的な内容として、厚生労働省から平成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」が出されている。魚介類摂取のベネフィットを具体的に考慮したものではないが、本研究結果と合わせて考えると、a)マグロやカジキなど、メチル水銀の含有量が高い魚種の摂取を控えるよう指導する内容であり、b)魚摂取の総量を現状として維持する限り、メチル水銀曝露を回避する方法として有用と考えられた。ただし、そのような注意事項がすでに出ているにもかかわらず、今回の調査でも毛髪総水銀値の最大値は20ppmを超えており、注意事項が有効に運用されているとは言い難い現状があると判断された。その一つの要因は、注意事項がリスクに偏った情報提供にあったことが懸念されたものの、今回の調査結果からn-3PUFAのベネフィットは限定的であることが示されており、「現在の魚摂取のレベルを維持したまま、魚種を選択しメチル水銀曝露を回避する方法」はあらためて有用と考えられ、「注意事項」に沿って食の安全と安心のリスクコミュニケーションをさらに進めて行くことが環境行政に求められていると結論された。

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>

特に記載すべき事項はない。

(2) 主な口頭発表(学会等)

- 1) 仲井邦彦: 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. 第82回日本衛生学会・次世代影響研究会シンポジウム(2012)
- 2) 仲井邦彦: 食物由来の環境化学物質とそのばく露による子どもの健康影響. 第66回日本栄養・食糧学会大会・シンポジウム 食物摂取を介した環境由来化学物質の摂取とその健康リスク、仙台市(2012)
- 3) 川端輝江、香川靖雄、木村ふみ子、宮澤陽夫、仲井邦彦、有馬隆博、八重樫伸生: 妊娠期の脂肪酸栄養に関する研究—母体及び臍帯赤血球中n-3系・n-6系長鎖多価不飽和脂肪酸組成の比較—. 第67回日本栄養・食糧学会大会、名古屋市(2013)
- 4) 山崎潔大、木村ふみ子、川端輝江、仲井邦彦、有馬隆博、八重樫伸生、仲川清隆、宮澤陽夫: ヒト胎盤組織の疫学調査試料としての有用性—母体血、臍帯血の脂肪酸組成との比較—. 第67回日本栄養・食糧学会大会、名古屋市(2013)
- 5) 下田和美、川端輝江、香川靖雄、木村ふみ子、宮澤陽夫、仲井邦彦、有馬隆博、八重樫伸生: 母体及び臍帯赤血球中脂肪酸組成と出産に関わる各種指標との関連. 日本脂質栄養学会第22回大会、高知市(2013)
- 6) 山崎潔大、木村ふみ子、川端輝江、仲井邦彦、水野聖士、有馬隆博、八重樫伸生、宮澤陽夫: ヒト胎盤組織の脂肪酸組成と新生児の出生パラメーターとの比較. 第47回 日本栄養・食糧学会東北支部大会、秋田市(2013)
- 7) 山崎潔大、木村ふみ子、有馬隆博、仲井邦彦、仲川清隆、宮澤陽夫、ヒト胎盤組織の脂肪酸組成分析—疫学調査試料としての妥当性の検討—. 日本農芸化学会2013年度大会、仙台市(2013)

7. 研究者略歴

課題代表者: 八重樫伸生

東北大学大学院医学系研究科卒業、医学博士、現在、東北大学大学院医学系研究科・婦人科学分野および周産期医学分野教授

研究分担者

- 1) 川端輝江
女子栄養大学栄養学部卒業、博士(栄養学)、現在、女子栄養大学・栄養学部教授
- 2) 宮澤陽夫
東北大学大学院農学研究科卒業、農学博士、現在、東北大学大学院農学研究科・機能分子解析学分野教授

5C-1153 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

(1) 疫学調査の実施とリスク・ベネフィット比較

東北大学大学院医学系研究科周産期医学分野	八重樫伸生
東北大学大学院医学系研究科周産期医学分野	武田 卓
東北大学大学院医学系研究科精神・神経生物学分野	富田博秋
東北大学大学院医学系研究科発達環境医学分野	仲井邦彦

<研究協力者>

東北大学大学院医学系研究科発達環境医学分野	龍田 希
-----------------------	------

平成23～25年度累計予算額：88,444千円（うち、平成25年度予算額：30,720千円）
予算額は、間接経費を含む。

[要旨]

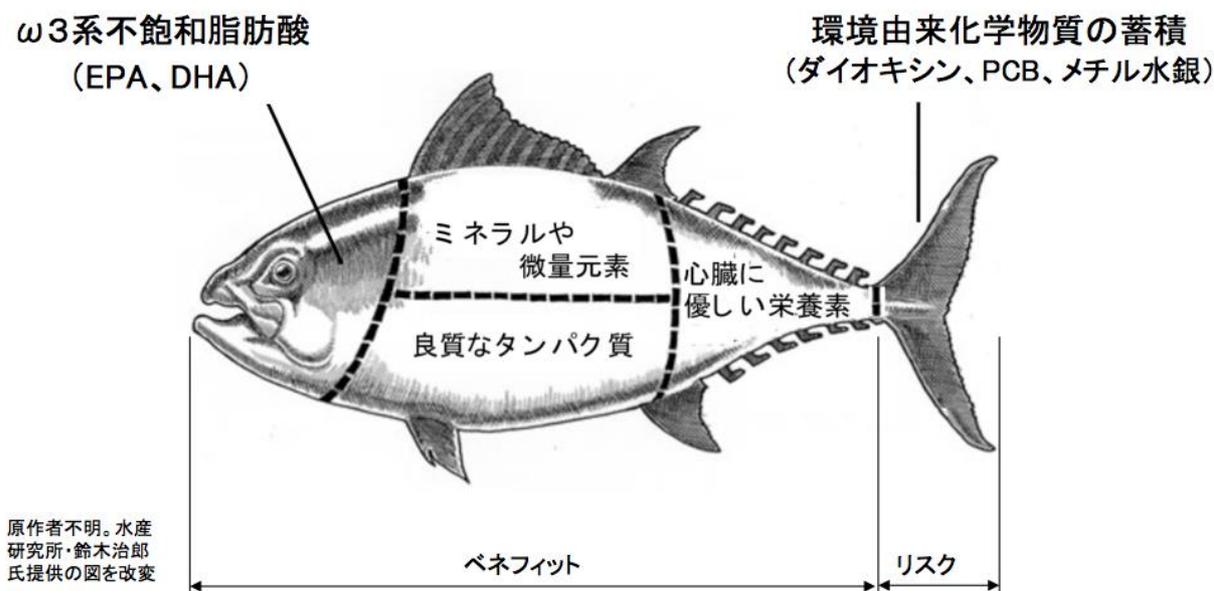
環境省が進めている出生コホート調査である「子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）」の機会を利用し、メチル水銀曝露とn-3系不飽和脂肪酸（n-3PUFA）の摂取に伴うリスクとベネフィットの比較を行った。魚介類にはメチル水銀のみならずn-3PUFAなど児の成長と発達に密接な栄養素が豊富であり、化学物質曝露のリスクを示すのみではなく、栄養学的なベネフィットの両面性の解析が必要と考えられた。魚介類摂取の代表的ベネフィット指標として、臍帯血赤血球のn-3PUFAレベルとし、全脂肪酸に占めるドコサヘキサエン酸（DHA）の存在割合、またはDHAとアラキドン酸（ARA）の比（DHA/ARA）を解析に用いた。メチル水銀の曝露指標は、出産時母親毛髪総水銀とした。その結果、第一に、臍帯血赤血球DHAが増加すると在胎日数が延長したが、その程度は小さく臨床的な意義は小さいと考えられた。なお、DHAが増加しても出生体重は変化しなかった。また、メチル水銀と出生体重及び在胎日数の間に関連性は観察されなかった。第二に、新生児行動評価に対して、メチル水銀及びDHAとの間には有意な関連性は認められなかった。第三に、生後7ヶ月に新版K式発達検査用いて測定した発達指数について、DHA/ARAと発達指数との間に統計学的に有意な関連性は認められなかったものの、メチル水銀の負の影響が認知・適応スコアで認められた。以上から、n-3PUFAの栄養学的ベネフィットが在胎日数から認められたものの、日本人のDHA摂取量は欧米に比べて比較的高く、今回の調査結果に基づく限り、これ以上のDHA摂取を行う利点は小さいと推測された。その一方で、メチル水銀曝露に伴う負の影響が観察され、現在のn-3PUFA摂取量を維持しつつ、メチル水銀の曝露を回避することが重要と考えられ、メチル水銀含有割合が高い魚介類に関する情報を中心とするリスクコミュニケーションの重要性があらためて確認された。

[キーワード]

リスク評価、リスク・ベネフィット解析、メチル水銀、n-3系不飽和脂肪酸、エコチル調査

1. はじめに

環境由来化学物質の一つであるメチル水銀について、海外及び国内の先行研究から、胎児期及び新生児期における曝露により、出生児の成長・発達の遅れや偏りが引き起こされることが報告されている¹⁾。その背景として、発生及び成長の過程にある胎児及び新生児は化学物質に対して感受性が高いためと考えられる。そして、メチル水銀など脂溶性かつ環境中で難分解性を有する化学物質については、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り、そのためヒトの主な曝露源は魚介類の摂取と考えられる。その一方で、魚介類にはn-3PUFAであるエイコサペンタエン酸（EPA）やDHAが豊富に含まれており、児の成長や発達に対して有用と考えられている^{2,3)}。このため、魚介類摂取は、化学物質の曝露という負の側面と、栄養素摂取という正の側面の両面性を有することが示唆される（図(1)-1）⁴⁾。メチル水銀などの化学物質の曝露回避には、簡単には魚介類摂取の制限が極めて有効であるものの、魚介類摂取の機械的な抑制は、EPA及びDHAの欠乏という新たなリスクを引き起こす危険性が懸念される（＝リスクのトレードオフ）。このため魚介類摂取のようにリスクとベネフィットのような両面性を有する場合、化学物質の健康リスクを解析するのみならず、魚介類摂取の栄養学的なベネフィットに焦点を合わせた研究を同時に実施することが必須と考えられた。



図(1)-1 魚介類摂取を介して取り込む化学物質のリスクを評価するには、魚介類が有する栄養学的なベネフィットも考慮した調査が必要と考えられた。

環境省が開始した「子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）」においても、メチル水銀や難分解性有機汚染物質（POPs）などの化学物質曝露と、児の成長と発達との関連性が中心課題の一つとして検証される⁵⁾。しかしながら、エコチル調査ではn-3PUFAの解析などは研究計画に含まれておらず、ベネフィットの評価は残念ながら行われない（質問票による魚摂取頻度調査が行われるため、半定量的なn-3PUFAの摂取量予測は可能と考えられる）。そこで本研究では、エコチル調査に追加して、メチル水銀の有害性評価に加え、母親末梢血及び臍帯血の赤血球膜中

の脂肪酸分析を実施し、n-3PUFAの児への移行を推定し、魚介類摂取のベネフィットを明らかにする追加調査を企画した。魚介類摂取のリスクとベネフィットの両面性の解析は、エコチル調査の中心仮説を補強するとともに、n-3PUFA摂取の意義を明らかにすることができるかと期待された。

なお、魚介類摂取を介したn-3PUFAの栄養学的な意義について、動物実験や未熟児の人工乳への添加調査から、出生児の発達に有益とする考え方が科学的にも広く支持されている（図(1)-2）。実際に、海外では妊娠女性へのサプリメント投与や人工乳へのDHA及びARA添加の有用性も示されつつある。しかし、海外では魚介類摂取量が少ない集団を対象とした調査がほとんどであり、もともと魚介類の摂取量が多いわが国において、一層n-3PUFAを摂取した方がよいという明確な疫学的エビデンスは残念ながら存在しない。さらに、栄養疫学では魚介類から摂取する有害な化学物質についての視点が完全に欠けており、「魚摂取量は多いほどいい」という単純な結論が導かれる危険性がある。その一方で、魚介類をまったく食べない場合、若い女性では一部の野菜（エゴマやシソなど）から摂取される α リノレン酸（ALA）からEPAやDHAを自ら生合成できる能力もあると期待されている。さらには、DHAに加え、アラキドン酸（ARA、n-6系不飽和脂肪酸の一つ）についても、胎児期から乳児期において脳神経細胞や網膜に急速に蓄積される脂肪酸であり、児の成長・発達にとって不可欠な脂肪酸と考えられる。DHA/ARAの比を考えるなら、DHAだけが増えた場合、この比は大きくなり相対的にARAの利用は減少すると懸念される。妊娠期間中の脂肪酸代謝に関する基礎研究をも踏まえ、リスクとベネフィットの両面性からアプローチする疫学的調査に取り組んだ。なお、DHAの必要量について、血液中レベルから見た基準値などは存在しないため、産科学的な指標や児の発達などを考慮した場合の、参考値についても検討を行うこととした。

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 Nutr, 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 Nutr, 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。

図(1)-2 n-3PUFAの栄養学的なベネフィットに関する整理。海外における先行研究から、n-3PUFA摂取のベネフィットが示唆されるものの、我が国独自のエビデンスはまだ報告がない。

2. 研究開発目的

出生コホート調査の手法を用い、胎児期及び新生児期におけるメチル水銀曝露とn-3PUFAの摂取

に伴うリスクとベネフィットの比較を目指した。胎児及び新生児はメチル水銀ばく露に対して感受性が高いと考えられており、人を対象とするリスク評価の重要性が指摘されている。ただし、魚介類にはメチル水銀のみならずn-3PUFAなど児の成長と発達に密接な栄養素が豊富であり、リスク評価を行う上で、魚介類のリスクを示すのみではなく、栄養学的なベネフィットの両面性の解析が必要と考えられた。

出生コホート調査は疫学的にもエビデンスレベルは高いと考えられているが、その一方で経費的に負担が大きく、準備と経過観察の時間を必要とし、メチル水銀とn-3PUFAのみを単独で目標として実施することは困難と懸念される。このため環境省が実施するエコチル調査の機会を利用し、エコチル調査に追加する形で、研究計画の具体化を目指した。エコチル調査では、a) 化学物質曝露に対して子どもは脆弱であること、また、b) DOHaD学説 (Developmental Origins of Health and Disease)、すなわち次世代の健康及び疾患の素因は、受精卵環境、胎内環境、乳児期環境で多くが決まるとする考え方を検証することが目標となっている。特に、化学物質曝露に対して、成長過程にある子どもは感受性が高いと懸念されるものの、低レベル曝露では健康影響は顕在化しないか、健康影響が顕在化するまで時間がかかることがあるとの理解があり、大規模なコホートを確立し、その子どもたちを13歳まで追跡することとなっている(図(1)-3)。追加調査については、エコチル調査本体を妨害しない限り、各研究者が競争的研究費を獲得し追加調査を行うことが認められている。子どもたちの成長と発達を13歳まで追跡するまたとない機会であり、さらにn-3PUFAの摂取のベネフィットを明らかにすることは、エコチル調査の中心仮説を補強する上でも資すると考え、本研究を立案した。

調査地域

- 公募で決められた。
- 全国15ユニットセンター、100以上の市区町村となった。
- 各地域50%以上の妊婦のリクルートを目指した。

調査期間

- 2011～2032年（登録3年、追跡13年、解析6年、合計22年）



図(1)-3 エコチル調査における調査期間の設定。対象児が13歳の誕生日まで追跡を行う計画となっており、子どもの成長と発達を独に追跡するまたとない機会となっている。ただし、追加調査の研究内容がエコチル調査を妨害しないこと、独自に競争的研究費を取得することが必要である。

研究計画の策定に当たり、児の成長と発達に関する健康指標として、出生体重及び在胎日数などの産科学的指標、ならびに神経行動学的な指標として、新生児行動評価及び発達検査を用いた。曝露指標として、メチル水銀については出産時の母親毛髪総水銀を分析した。このメチル水銀については、エコチル調査でも毛髪が収集され、血液とともに総水銀分析が予定されているものの、その他の有機化学物質を含め、当面は試料を保管し数年後に分析が開始されることとなっており、

本研究期間内に分析が終了するかどうかは不明である。このため本調査独自に出産時に母親より毛髪採取を行ってメチル水銀の曝露指標として毛髪総水銀分析を行った。魚介類摂取のベネフィットの指標としては、n-3PUFAの一つであるDHAに着目し、母体血及び臍帯血赤血球の脂肪酸分析を実施した。エコチル調査では、n-3PUFAを含む脂肪酸分析は行われず、本研究独自の指標となる。その他の交絡要因について、遺伝要因の関与を明らかにするため不飽和脂肪酸代謝に関するゲノム解析を組み込んだ。なお、リスク部分については、エコチル調査において今後様々な媒体を用いて多様な化学物質の分析が行われるため、将来においてはその化学分析データを活用することを想定し、独自に生体試料の収集も行ったが、それよりは健康指標に関して質問票に依らない客観的なデータ収集に重点を置いた。

3. 研究開発方法

前向きコホート調査による疫学調査を実施した。調査の対象者は、環境省が立案設計したエコチル調査の設計と準備に重複させて調査計画を具体化した。エコチル調査として、宮城ユニットセンターは宮城県内14市町を対象自治体として調査を進めており（図(1)-4）、本追加調査ではそのうち沿岸部で魚介類の摂取量が比較的高い地域を対象地として実施し、気仙沼市、南三陸町、女川町及び石巻市の4自治体とした。エコチル調査では、地域エコチル調査運営協議会を開催し、関連する自治体、産科医療機関、医師会、保健所、教育機関、マスコミ、商工会議所などとの連携を行うこととしており、追加調査の目的と計画についても事前に説明し関連団体の理解と協力を得る努力をした。

研究計画について、エコチル調査及び追加調査について、それぞれ東北大学医学系研究科倫理委員会に研究計画を提出し、承認を得て調査を進めた。調査地域においても、全ての産婦人科医療機関に研究計画を申請し、それぞれの倫理委員会の承認を得て調査を開始した（倫理委員会が設置されていない医療機関の場合は、東北大学での倫理審査をもって承認とする委任手続きを行って進めた）。なお、研究実施に際しては、追加調査がエコチル調査を妨害しないかを確認するため、東北大学内での審査を経て、さらにエコチル調査コアセンター（独立行政法人国立環境研究所）及び環境省の承認を受けて行った。

調査協力者のインフォームドコンセントと登録については、受診医療機関において妊娠12週頃にエコチル調査の登録を最初の実施し、エコチル調査への参加を表明した登録者を対象に、さらに追加調査についての説明を実施し、インフォームドコンセントを取得した（エコチル調査に参加しない場合、追加調査への参加もなしとなる）。資料(1)-1にエコチル調査の説明資料の一部を示したが、その中に追加調査についても簡単に説明を追加した。資料(1)-2に追加調査独自の説明資料を添付した。

エコチル調査の登録の適格条件及び除外基準は以下となっており、追加調査でも同じ基準とした。

適格基準

- a) 出産予定日が2011年8月1日以降、かつ、リクルート期間終了までの妊婦。
- b) 対象自治体の住民票を有すること。（図(1)-5）
- c) 将来的にも日本国内に居住することが予定されていること（すでに国外に行くことが決っている場合は除外）

d) リクルート期間中に協力医療機関を受信すること。

除外基準

- インフォームドコンセントが本人から得られない場合。ただし、子どもについては妊婦（母親）を代諾者とする。
- 質問票の記入が困難な妊婦（日本語で質問票調査を行うことから、日本語を読み書きできること）。
- 里帰り出産などの事情により、出産時の調査が困難なことがリクルート時に明らかなる場合。



図(1)-4 宮城県におけるエコチル調査全体調査の対象地域（濃い色の地区）における追加調査の対象医療機関を示した。魚介類摂取量が比較的多い沿岸部での調査計画とした。全体調査は対象地域（自治体）の住民票を有することが条件となるが、追加調査では、その全体調査の参加者のうち、上記の6医療機関受診者を登録の対象とした。

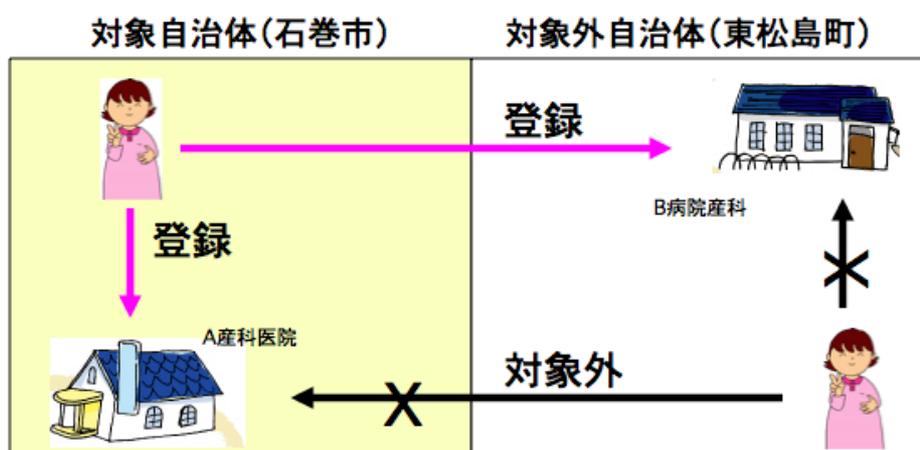
実際の登録作業は産科医療機関で来院した妊娠女性を対象として行ったが、対象自治体の住民票を持たない場合は、調査の説明を行わなかった。母親が未成年であっても入籍している場合は、成人擬制と考えて本人から同意取得を行った。一方で、母親が未成年で、かつ入籍をしていない場合、（子どもから見て）祖父母より同意書を取得するとともに、母親が入籍した時点であらためて同意書を取得した。間接同意取得を認めず、必ずリサーチコーディネーターが本人に説明し同意取得することとした。

同意取得に際して、リサーチコーディネーターを訓練して調査を進めた。リサーチコーディネー

ターについては、エコチル調査コアセンターが提供する教育プログラムを修了するとともに、東北大学医学系研究科との契約で個人情報に関する守秘義務を課して調査に参加させた。追加調査でもエコチル調査と同じ手続きを行って調査を行った。

インフォームドコンセントの受領作業の要件

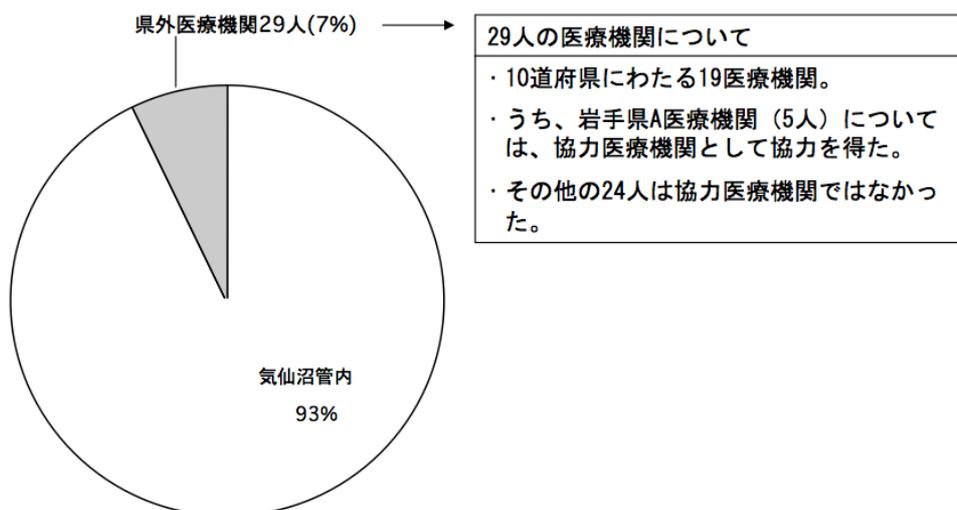
- ・ エコチル調査コアセンターが定める研修を修了していること。
- ・ 医師、保健師など、業務上知り得た秘密の漏洩を法律により禁じられている者ではない場合、東北大学との雇用契約により守秘義務を課した。



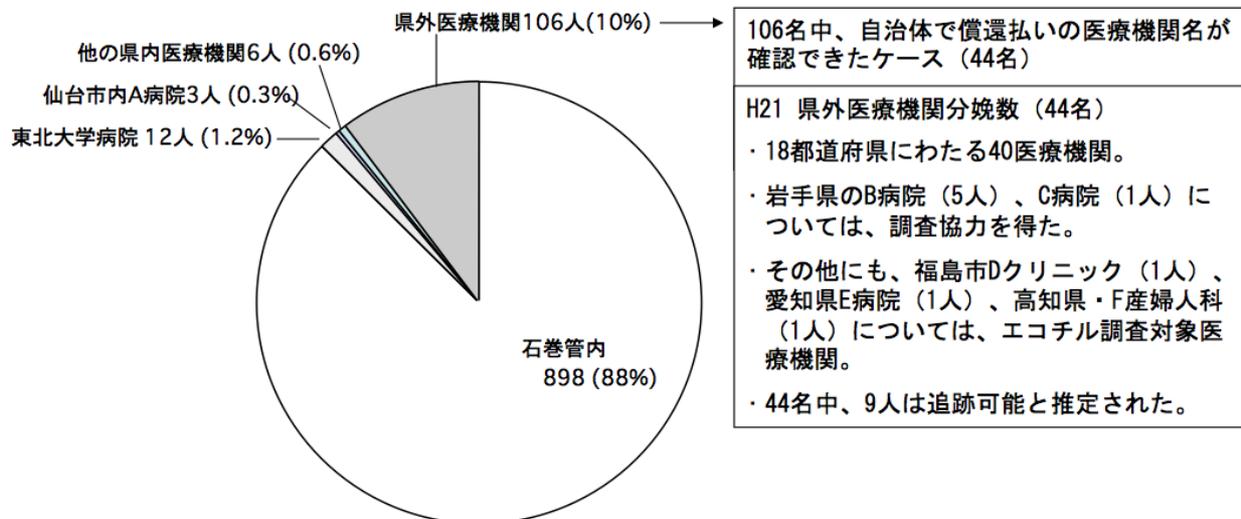
図(1)-5 エコチル調査における説明の様子(上段)とpopulation-basedにおける登録地域の例。エコチル調査では、協力医療機関にてリサーチコーディネーターがインフォームドコンセント受領作業を担当した。住民基本台帳に基づき、目標としてその自治体の妊娠女性の70%に声かけし、その70%以上から参加の同意を得ることを目指した。最終的に、その地区の出生児の50%以上を登録することができると期待された。

エコチル調査は2011年1月に登録を開始し、当初、追加調査についても5月頃の登録開始を目指していた。しかしながら、宮城県における調査対象地域は2011年3月11日に発生した東日本大震災により甚大な被害を受け、罹災地域と重複したため、エコチル調査の登録作業は中断を余儀なくされた。エコチル調査そのものは、内陸部から順次登録を再開したが、本調査の対象地域では、2011年6月13日に石巻市の一部医療機関で登録を再開し、8月1日より気仙沼市～石巻市の全医療機関で登録を再開した。ただし、石巻市では産科医療機関がいくつか廃院となり、一部の医療機関に患者が集中し、多忙を極めることとなった。このような事情もあり、追加調査の登録開始は2011年12月開始となった。最終的に登録作業を実施した医療機関数は、気仙沼市内3医療機関、石巻市内3医療機関であった（図(1)-4）。

本研究では不飽和脂肪酸代謝系酵素及び解毒酵素系のゲノム解析を含む研究計画である。このゲノム解析について、エコチル調査ではゲノム解析を将来予定するものの、現時点では解析対象を決めていないため、ゲノム取得の同意は厳密には行われていない。すなわち「将来の遺伝子解析のために血液などが保存され、実際に研究計画が定まった場合には、倫理審査委員会で承認を受ける」こととしてインフォームドコンセントを受領している。ゲノム解析用の生体試料は保管するが、その解析前にあらためて倫理委員会の判断を仰ぐこととし、必要ならゲノム解析の同意取得を追加する、というスタンスと考えられた。このため、本調査では生後7ヶ月に実施する面談調査に際して、エコチル調査とは別にゲノム解析について説明し、インフォームドコンセントの受領を進めた（資料(1)-3に、その際に使用した資料を添付する）。このゲノム解析のインフォームドコンセントに際して、ゲノムリサーチコーディネーター（GMRC）資格の取得が望ましいと考え、リサーチコーディネーターについてはGMRC取得を進めた。また、リサーチコーディネーターの研修の機会には、ゲノム解析に関する講義を重点的に実施した。



図(1)-6 気仙沼市の母親の過去の分娩先医療機関の予備調査の結果から。自治体より2009年度の分娩先医療機関名と出産数の情報提供を受けて集計した。その結果、気仙沼市では母親の93%が気仙沼管内で出産し、population-baseでの出生コホートが可能と期待された。



図(1)-7 石巻市の母親の過去の分娩先医療機関の予備調査の結果から。石巻市についても自治体より2009年度の分娩先医療機関名と出産数の情報提供を受けて集計した。石巻市では母親の93%が石巻管内で出産していることが示された。

調査に先立ち、主要な自治体について、その地域の母親がいずれの医療機関で分娩しているのかの予備調査を実施した。自治体より分娩先医療機関の情報提供を受けて集計し、気仙沼市（図(1)-6）及び石巻市（図(1)-7）の結果を示す。気仙沼市では90%弱の母親が管内の医療機関で出産し、石巻市でもほぼ90%の母親が管内で出産することを確認でき、population-baseでの登録が可能と判断し、各医療機関との連携を進めた。



図(1)-8 新生児行動評価。Brazeltonにより確立された新生児行動評価スケールであり、28の行動評価項目と18の原始反射項目からなる7つのクラスターで構成される。



図(1)-9 新生児行動評価の訓練。調査開始に際して、長崎大学医療技術短期大学（穂山富太郎先生ら）にて新生児行動評価のTraining Programを修了し、その後のAdministration認定を受けた者（高知大学教育学部・鈴木恵太講師）の指導を受け具体化した。協力医療機関での新生児行動評価の様子を示す。

データの収集について、母児の基本属性（母親年齢、妊娠前BMI、妊娠期間中の体重増、出産順位、喫煙及び飲酒習慣、学歴（父親についても）、家庭の総収入、児の出生体重、頭囲、胸囲、在胎期間、性別、アプガー指数、疾患の有無、胎盤重量、胎盤の肉眼的異常の有無など）について、母親への質問票調査及びカルテ情報の転記により情報収集を行った。これらの基本属性は、エコチル調査として実施された情報の提供を受けて、追加調査での解析に用いた。

児の神経行動学的な発達の追跡を行った。新生児では、ブラゼルトン新生児行動評価を出産3日目に実施した。このブラゼルトン新生児行動評価は、Brazeltonらにより確立された新生児行動評価スケールであり、28の行動評価項目と18の原始反射項目からなる7つのクラスターで構成されている（図(1)-8）。調査に先立ち、テストターの養成を長崎大学医療技術短期大学（穂山富太郎先生ら）にてブラゼルトン新生児行動評価のTraining Programを修了し、その後にAdministration認定を受けた者（高知大学教育学部・鈴木恵太講師）の指導を受けて行った（図(1)-9）。

次に、生後7ヶ月（修正月齢で実施）にて、新版K式発達検査2001を用いて発達検査を実施した。新版K式発達検査は我が国で標準化されている発達検査であり、以下の3つの下位項目と総合指標

である全領域の発達指数が算出される。具体的には、各年齢ごとに実施される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が計算される。エコチル調査でも生後24ヶ月及び48ヶ月で実施される詳細調査にて採用されることがすでに決定されている。本研究では、生後7ヶ月にて実施した。

- ・ 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



図(1)-10 新版K式発達検査2001。わが国で標準化されている発達検査であり、エコチル調査の詳細調査でも24ヶ月及び48ヶ月での採用が決まっている。実施に際して、京都国際社会福祉センターでのテスト養成コースなどを利用するとともに、トレーナーに指導訓練を受けた後（上段）に調査を開始した。新版K式発達検査2001からは、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)及び全領域のスコアが算出される（下段）。

発達検査に先立ち、トレーナーによる訓練を行い（図(1)-10）、信頼性評価を実施したのちに調査を行った。なお、テスターの2名については、新版K式発達検査を開発した京都国際社会福祉センターが開催した基礎訓練コースを受講し調査に参画した。

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

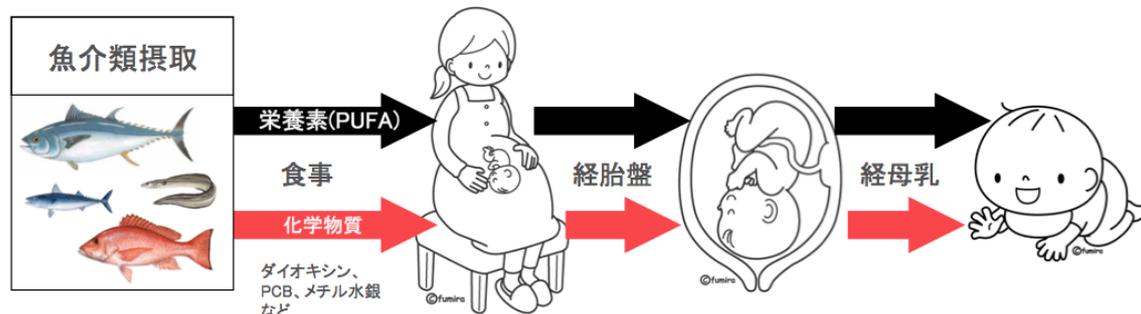
女子栄養大学 川端輝江 香川靖雄

- ・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



図(1)-11 各サブテーマの分担の概要。サブテーマ1で追加調査の登録作業の実施、産科学的な測定、新生児の体格指数や神経行動学的な測定に加え、生体試料の採取を担当した。サブテーマ2にて、生体試料中の脂肪酸分析を担当し、サブテーマ3にて脂肪酸代謝の詳細な解析を目指した。

研究を進める上で、3つのサブテーマから研究全体を構成した。サブテーマ1にて、登録作業、母体血、臍帯血、胎盤及び母乳などの生体試料の収集、心理検査の実施、ならびにゲノム解析の同意取得などを担当するとともに、収集した生体試料をサブテーマ2及び3に提供した。このうち、不飽和脂肪酸は過酸化反応を受けやすく冷凍保管でも長期保管できないため、予備検討により赤血球については採血後3日以内に脂肪酸抽出を開始すれば分析値に変動はないことを確認し⁶⁾、検体を収集後速やかに分析担当機関に送付するシステムとした。一方で、赤血球を凍結保管した場合、DHAやARAは有意に減少したため、凍結保管は控えることとした。血漿、母乳及び胎盤は凍結保管可能な試料であることを確認し、調査地にて凍結し、分析機関に送った。サブテーマ2では、生体試料中の脂肪酸分析の実施を行った。まず、母親の脂肪酸摂取及び母児間移行を明らかにするため、母体血及び臍帯血の赤血球脂肪酸分析を行った。DHAは周産期の脳神経細胞及び網膜に急速に蓄積される性質があり、こどもの成長に必須と想定される。母体血及び臍帯血赤血球脂肪酸分析を行い、脂肪酸摂取量などを推定するとともに、母から児への脂肪酸移行について検討した。さらに、母乳中脂肪酸分析、人工乳使用についても調査し、乳児の脂肪酸摂取量の推定を

目指した。サブテーマ3では、脂肪酸代謝に関わる交絡要因の解析を中心に計画を組んだが、調査を進める過程で、後述の様にハイリスク児で臍帯血が欠損する事例が多いことが判明し、母体血（妊娠中期）及び胎盤から、臍帯血の数値を推定するための予備検討を開始した。

化学物質曝露の一つの指標として、母親のメチル水銀曝露を推定するため、出産時に母親より後頭部からひとつまみの毛髪の提供を受け、毛髪総水銀の分析を加熱気化法により実施した。毛髪総水銀及び臍帯血を用いた水銀分析はエコチル調査でも計画されているものの、その実施時期は定かではない。本研究期間中に曝露指標が活用できない可能性を考慮し、独自に水銀分析を実施した。ただし、今回の知見は、エコチル調査の本体調査とは異なる追加調査によるものであり、本体調査の結果を表すものではない。

4. 結果及び考察

追加調査の登録は2011年12月に開始し、2013年10月末に登録を終了した。最終的な登録者数は、石巻医療圏で1587名、気仙沼医療圏で292名、合計1879名であり、説明者数に対する同意者数の割合（登録率）は81.9%であった（表(1)-1）。この登録率については、全体調査の説明者数（2923名）を母数とすると、73.5%となった。エコチル調査の各地域の分娩数に対する登録率はおおよそ70%程度と推定され、当該地域の全分娩数を母数とすると、登録率はおおよそ50%程度と見積もられた。なお、大崎医療圏および岩沼医療圏でも東北大学としての追加調査を進めているが、脂肪酸分析用の臍帯血の採取を行うことができず、本研究では調査対象外とした。なお、追加調査を開始するに際して、環境省・エコチル調査コアセンターより、全体調査を阻害しないことが条件となっているが、追加調査を開始する前と後で同意率に差は観察されなかった。

表(1)-1 エコチル全体調査及び追加調査の登録状況

	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%
本追加調査の対象(気仙沼及び石巻医療圏)						
追加調査部分	2,923	2,622	89.70%	2,293	1,879	81.9%

追加調査は2014年2月12日集計

調査協力者の基本属性については、エコチル調査が独自の調査票に基づいてデータ収集を行い、連結匿名化された結果が追加調査に提供された。このため、出産などが終わっても、データ入力

表(1)-2 基本属性

	n	平均値	標準偏差	%
母親出産時年齢(year)	1217	30.3	5.2	
妊娠前BMI(kg/m ²)	1211	21.9	3.8	
妊娠期間中の体重増(kg)	1195	10.1	5.1	
出産順位(初産)	1182			37.6
分娩様式(経膣)	1217			82.8
児の性別(男児)	1194			50.4
在胎日数(day)	1198	274	10	
出生体重(g)	1201	3039	436	
身長(cm)	1201	48.5	2.2	
頭囲(cm)	1200	33.4	1.4	
胸囲(cm)	1199	31.7	1.8	
ponderal index(kg/m ³)	1201	26.5	3.1	
胎盤重量(g)	1188	558	121	
アプガースコア(5分)	1180	9.3	1.1	
新生児合併症(あり)	1188			6.6
母親の喫煙習慣(喫煙)	1214			8.2
受動喫煙(あり)	1214			66.1
母親の飲酒習慣(飲酒)	1209			1.9
母親学歴(13yr以上)	1209			44.9
父親学歴(13yr以上)	1209			35.2
家庭の収入				
200万円未満	84			7.6
400万円未満	488			44.3
600万円未満	294			26.7
800万円未満	137			12.4
1000万円未満	53			4.8
1000万円以上	42			3.8
ω3系PUFAサプリメント(使用)	1209			2.4

統計解析はChi-square test またはANOVAによった。

後に追加調査側でデータが利用できるまでに時差が生じた。このため、母体血等の脂肪酸データがあるものの、基本属性が利用できないデータが残った。追加調査対象者のうち、基本属性として母親年齢の情報が揃ったデータについて、表(1)-2にまとめた。分娩様式については帝王切開と経膈分娩で、出産順位は初産とそれ以外で、喫煙習慣は「妊娠中も喫煙した」を喫煙群とし、学歴は「高校卒以上」で、それぞれ二値化して示した。なお、男女で脂肪酸指標などに差異が散見されるため、性別で層別化した基本属性を資料(1)-4に示した。性別で差が認められた指標は、在胎日数、すべての体格指数、及び胎盤重量であり、在胎日数では女兒が高い値を示し、体格指標と胎盤重量では男児で高値が示された。

表(1)-3 曝露指標

	n	平均値	標準偏差
母親魚介類摂取(g/day)	1087	35.6	33.8
母親毛髪総水銀(μ g/g)	1138	2.0	1.3
母体血脂肪酸(%)			
ARA	1436	11.6	1.1
EPA	1436	0.8	0.4
DHA	1436	7.4	1.1
EPA+DHA	1436	8.2	1.4
DHA/ARA	1436	0.7	0.1
臍帯血脂肪酸(%)			
ARA	1115	15.4	1.4
EPA	1115	0.4	0.3
DHA	1115	6.9	1.0
EPA+DHA	1115	7.3	1.1
DHA/ARA	1115	0.5	0.1

曝露指標について、母親の魚介類摂取量、出産時の母親毛髪総水銀、ならびに母体血及び臍帯血の主な脂肪酸指標を表(1)-3にまとめた。魚介類摂取量は、エコチル調査の妊娠中期で行われた質問調査票に含まれている食物摂取頻度調査の結果を利用し、質問票に記載されている摂取量単位(g)と、摂取頻度を掛け合わせて独自に推定した。魚介類摂取量及び母親毛髪総水銀については対数正規分布を示したため、統計解析は対数変換を行って検討した(ただし表中では算術平均±標準偏差で示した)。性別について、母親毛髪総水銀に性差はなかったものの、母親の魚介類摂取量(資料(1)-4)では男児で低くなる傾向が観察された。

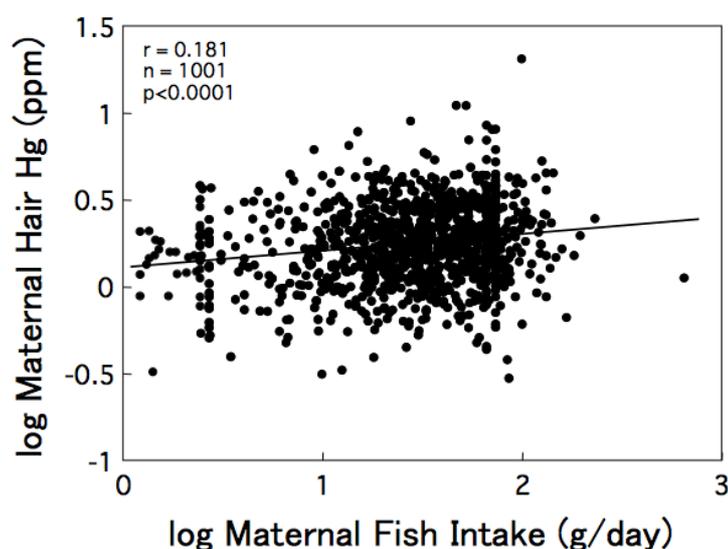
曝露指標間の相関係数を表(1)-4に示した。母親の魚介類摂取量は、母親毛髪総水銀と正に相関

したが、相関係数は比較的小さかった。母親の魚介類摂取量は、脂肪酸指標との間にも有意な関連性が認められ、母体血および臍帯血ともに、n-6PUFAであるARAとは負に、n-3PUFAであるDHAおよび ω 3インデックス、ならびにDHA/ARAとは正の関連性が示された。メチル水銀の曝露指標である母親毛髪総水銀についても、母体血及び臍帯血ともに、ARAとは負に、DHA、 ω 3インデックス、及びDHA/ARAとは正の関連性が示された。このため魚介類摂取には、メチル水銀曝露とDHAの摂取というリスクとベネフィットの両面性があることがあらためて示された。魚介類摂取量と毛髪総水銀、毛髪総水銀と母体血及び臍帯血DHAまたはDHA/ARAの散布図を、それぞれ図(1)-12~13に示す。

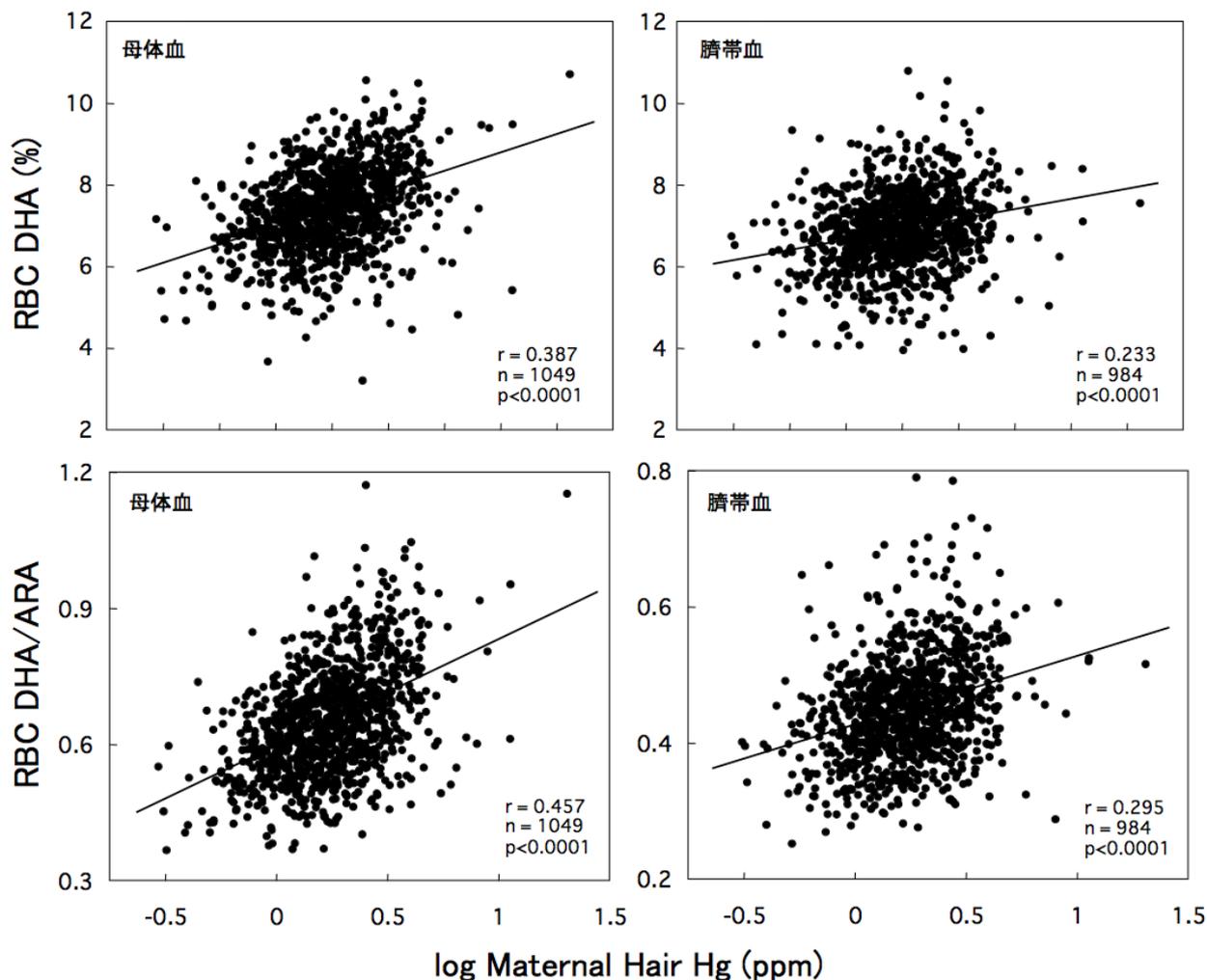
表(1)-4 曝露指標間の相関

		Log_魚介類摂取量	p	Log_毛髪総水銀	p
Log_毛髪総水銀		0.181	<0.0001	-	
母体血	ARA	-0.143	<0.0001	-0.313	0.0003
	DHA	0.212	<0.0001	0.387	<0.0001
	ω 3 index	0.227	<0.0001	0.427	<0.0001
	DHA/ARA	0.230	<0.0001	0.457	<0.0001
臍帯血	ARA	-0.132	<0.0001	-0.207	<0.0001
	DHA	0.108	<0.0001	0.233	<0.0001
	ω 3 index	0.124	<0.0001	0.272	<0.0001
	DHA/ARA	0.158	<0.0001	0.295	<0.0001

n=1001~1086.



図(1)-12 母親魚介類摂取量と毛髪総水銀との関連性。



図(1)-13 母親毛髪総水銀（出産時に採取）と、母親末梢血赤血球（左）及び臍帯血赤血球（右）のDHAまたはDHA/ARAとの関連性。いずれでも正の相関が観察された。

曝露指標である母親の魚介類摂取量、毛髪総水銀、および脂肪酸について、産科学的指標（在胎日数、出生体重、身長、頭囲、胸囲、及びponderal indexとの関連性を検討した。単変量解析については、魚介類摂取量と毛髪総水銀の結果を資料(1)-5に、母体血赤血球の脂肪酸指標との結果を資料(1)-6に、及び臍帯血赤血球の脂肪酸指標との結果を資料(1)-7にそれぞれ記載した。メチル水銀曝露や母親の魚介類摂取量と産科学的指標との間に有意な関連性は観察されなかった。脂肪酸指標については、全体として母体血赤血球よりも臍帯血赤血球の脂肪酸指標と産科学的指標との間に関連性が観察され、飽和脂肪酸、一価不飽和脂肪酸、n-6PUFAのリノール酸およびARAなどが増えると在胎日数が短縮し、出生体重が減少する傾向が示唆された。一方で、n-3PUFA、DHA、及びDHA/ARAが増加すると逆に在胎日数が長くなり、出生体重が増加する傾向が示された。なお、脂肪酸指標は、全脂肪酸に占める各脂肪酸の割合を表示していることから、n-3PUFAが増加するとn-6PUFAが減少する関係にあるため、多変量解析では今後はn-3PUFAであるDHAまたはDHA/ARAの指標に着目して解析を行った。

曝露指標と産科学的指標との関連性を、重回帰分析により解析した。目的変数は産科学的指標

表(1)-5 曝露指標と産科学的指標である在胎日数と出生体重との関連(重回帰分析)

	在胎日数				出生体重			
	Model 1		Model 2		Model 1		Model 2	
	B	p	B	p	B	p	B	p
自由度調整R ²	0.041		0.196	0.196	0.005		0.176	
n	1070		878	878	1073		880	
臍帯血DHA	1.93	<0.0001	1.57	<0.0001	32.9	0.012	5.00	0.01
毛髪総水銀			-0.74	0.56			-50.5	-0.02
魚摂取量			-0.01	0.98			20.0	0.02
出産時母親年齢			-0.02	0.82			-1.69	-0.02
妊娠前BMI			0.25	0.001			29.3	0.26
妊娠期間中体重増			0.39	<0.0001			30.4	0.31
出産順位(経産)			-1.16	<0.0001			43.3	0.10
分娩様式(帝王切開)			-3.95	<0.0001			-109	-0.19
喫煙習慣(有り)			-0.14	0.78			-35.3	-0.05
飲酒習慣(有り)			-0.69	0.50			8.39	0.01
受動喫煙(有り)			0.23	0.45			-22.2	-0.05
児の性別(女児)			0.84	0.022			-52.9	-0.13

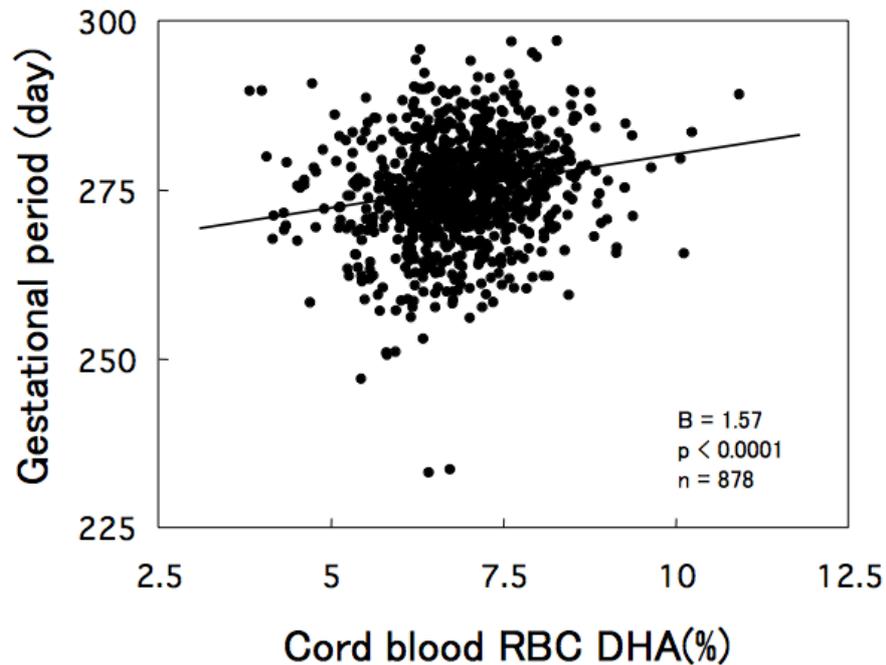
喫煙習慣は、妊娠中も喫煙を喫煙群として二値化した。

のうち、代表的な在胎日数と出生体重の2つについて解析した。説明変数はDHAとした。DHAでもDHA/ARAでもほぼ同じ傾向が確認されたが、栄養学的な指標としてはDHA/ARAよりもDHAそのものの数値の方がわかりやすいと考えた。その他に、母親年齢、妊娠前BMI、妊娠期間中の母親の体重増、出産順位（初産と経産で二値化）、分娩様式（経膈と帝王切開で二値化）、児の性別、母親の妊娠中の喫煙習慣（妊娠期間中も喫煙した場合を喫煙群として二値化）、飲酒習慣（二値化）、受動喫煙（二値化）、母親毛髪総水銀（対数変換）、及び母親の魚介類摂取量（対数変換）を強制投入した。

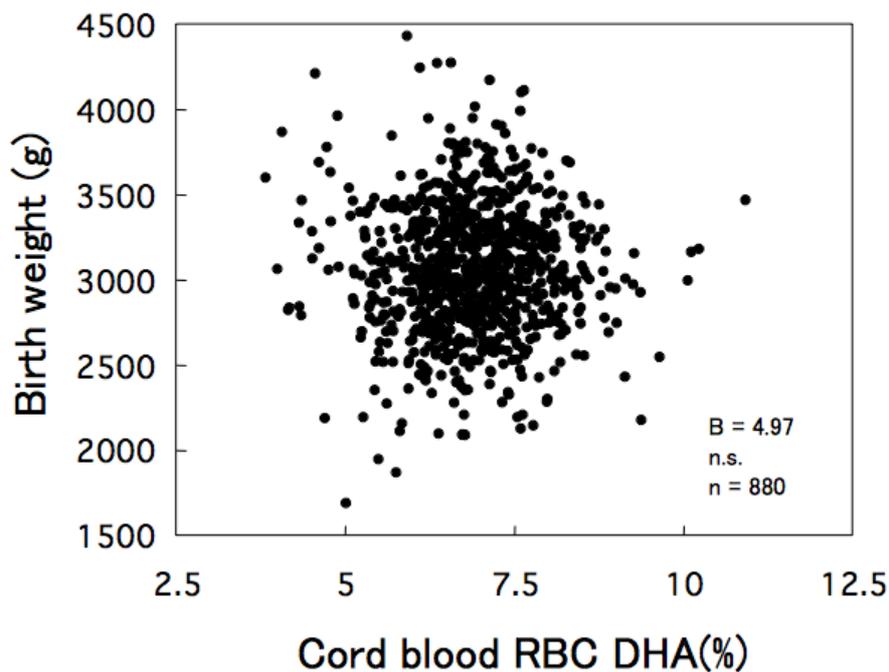
重回帰分析の結果を表(1)-5に示す。在胎日数について、DHAは単変量解析の結果と同様に、重回帰分析でも在胎日数を有意に長くすることが示された（偏回帰プロットを図(1)-14に示した）。その程度は、赤血球のレベルで1%増加すると、在胎日数は約1.5日長くなることが示された。標準 β で比較すると、分娩様式の帝王切開により、約4日早く生まれていることが示された。今回の解析では、予定された帝王切開と緊急帝王切開を区別して解析していないものの、いずれも医療上の理由から帝王切開が選択されたと考えられた。臍帯血DHAは、その分娩様式に次いで大きな要因であることが示され、また栄養学的な要因であることから、（帝王切開などとは異なり）介入も容易であると考えられた。ただし、サブテーマ2で後述のように、DHAサプリメントによる介入でも臍帯血DHAレベルを数%上げることは容易ではない。このため仮に臍帯血DHAを5%上昇させたとしても、平均値で見た場合、期待できる在胎日数の延長は7日程度であった。この7日に相当する在胎期間の延長が臨床上で意味があるかどうかは今後の検討課題と考えられた。なお、在胎日数のデータの範囲を見ると、早期産の症例のデータ数が少なく、この要因は2つ考えられた。まず、早期産では十分量の臍帯血が採取できず、エコチル調査で優先的に臍帯血の保存が行われ、追加調査に臍帯血が配分されず脂肪酸の生化学分析を行うことができなかったことが考えられる。この点については、サブテーマ3で検討を行っているが、胎盤中の脂肪酸指標と妊娠中期の母体血脂肪酸指標より、臍帯血中の脂肪酸レベルを推定することを模索している。次に、本研究の調査地域は偶然にも東日本大震災に罹災し、廃院などにより産科医療機関が減少するなど産科医療に影響を受け、単位医療機関当たりの患者数が激増した。このためハイリスクの患者などは優先的に仙台市内の医療機関に搬送されたケースが多く、その結果として早期産の事例が減ったものと考えられた。早期産ではDHAと在胎日数の間により大きな関連性が見いだされる可能性は否定できない。臍帯血DHAと在胎日数の関係を考察する上で本研究はあくまで正期産に限定した考察と考えるべきであり、DHAを早期産の予防という視点から議論することは適切ではないと考えられた。

一方、出生体重に着目した場合、単変量解析ではDHAは体重増と関連性が観察されていたものの、重回帰分析では関連性は消失し、標準 β で比較すると、妊娠期間中体重増、妊娠前BMI、分娩様式、次いで児の性別が出生体重と関連した（偏回帰プロットを図(1)-15に示した）。DHAと在胎日数に正の関連性があったことから、当然ながら出生体重も増加すると予測された。低体重の場合に体重が増加することは許容されるものの、正期産での体重増は体重過多を招くリスクにもなりえる。参考までに、在胎日数と出生体重との間には強い関連性があり、在胎日数が1日延びると、出生体重は22.5 g増加する関係が観察された（図(1)-16）。しかし、今回の結果からDHAと出生体重との間に関連性が見いだされず、DHAは在胎期間を延長する一方で、出生体重は増加も減少もせず、うまく調整されている現象が示唆された。なお、最近では出生児の体重が減少していることが警告されており、その背景として母親のやせの問題が指摘されている。今回の解析でも、母親の妊娠

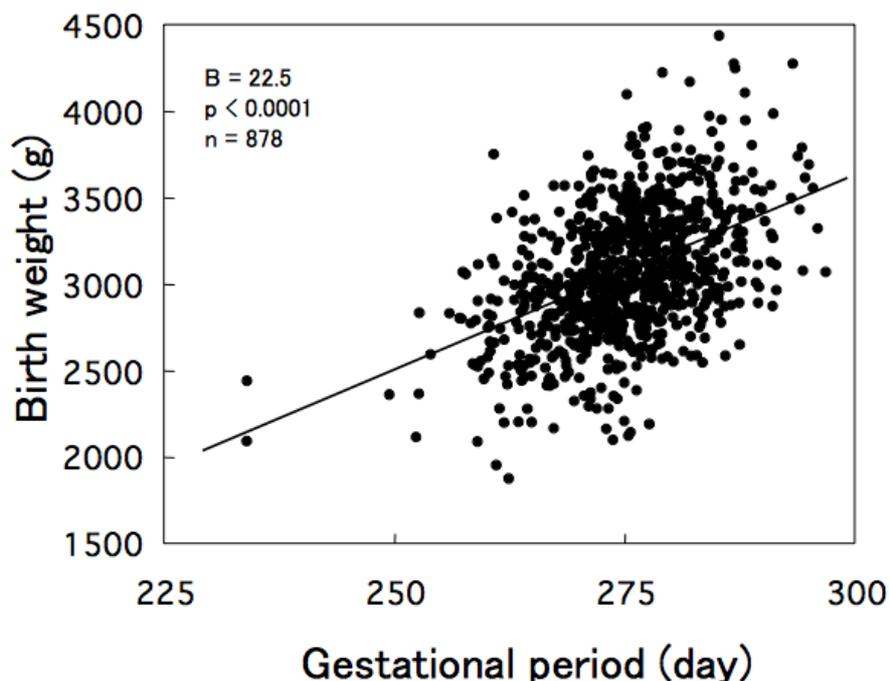
前BMIや妊娠期間中体重増が出生体重と密接であることがあらためて強調された。母親自身の喫煙習慣や環境タバコ曝露について、出生体重とも間に若干の負の関連性が見られたものの、統計学的には有意ではなかった。この点については、エコチル調査では将来において母親尿を用いてコチニンを分析し詳細な解析を行うことが計画されている。本研究でもそのデータが利用できる時点で、他覚的指標であるコチニンを用いて再検討を行いたい。



図(1)-14 臍帯血DHAと在胎日数（重回帰分析）



図(1)-15 臍帯血DHAと出生体重（重回帰分析）



図(1)-16 在胎日数と出生体重（重回帰分析）

子どもの成長と発達について、新生児行動評価（生後3日目）及び新版K式発達検査（生後7ヶ月）を実施した。このうち新生児行動評価の結果を表(1)-6に示す。新生児行動評価のテスターは、気仙沼地区1名、石巻地区2名で実施し、協力医療機関内の新生児室または母親病室内で行い、検査結果については母親より報告の希望があればその場で結果報告を行った。この新生児行動評価について、統計解析は素点で実施した（表(1)-6に曝露指標との相関係数を示す）。毛髪総水銀と新生児行動評価のスコアの間に負の関連性は認められず、逆に運動領域の成熟度及び防御反応では正の関連性が観察された。一方、魚介類摂取との間には、同じく運動の引き起こしで正の関連性が示唆され栄養学的な利点とも考えられたが、これらの運動指標と臍帯血DHA/ARAの間には有意な関連性は見いだせなかった。以上の結果について、重回帰分析を実施した場合もいずれも統計学的に有意な関連性は観察されなかった（結果示さず）。

次に、新版K式発達検査の結果および曝露指標との相関係数を表(1)-7に示す。新版K式発達検査では気仙地区及び石巻地区それぞれ2名のテスターの体制で調査を行った。調査対象となるご家族に、大学設置の検査会場に来所してもらい新版K式発達検査を実施し、同時に質問票調査、母親IQ検査（Raven Standard Matrices）、児の身長と体重測定、人工乳の銘柄と摂取量の聞き取り調査、母乳収集と授乳記録、及びゲノム解析のインフォームドコンセントなどを実施した。単変量解析では、認知・適応領域で毛髪総水銀との間に負の関連性が認められ、認知・適応領域に加え姿勢・運動領域及び言語・社会領域を加えた総合指標である全領域でも、毛髪総水銀との間に負の関連性が示された。その上で重回帰分析を行ったが、説明変数には、母親毛髪総水銀（対数変換）、母親の魚介類摂取量（対数変換）及びDHA/ARAを用いた（表(1)-8）。DHA指標については、DHAそのものではなく、認知・適応領域との関連性がより明確に見いだせるDHA/ARAを用いた（DHA/ARAではなくDHAを用いてのほぼ同じ傾向が観察された）。その他の共変量として、母親年

表(1)-6 新生児行動評価の結果と曝露指標との関連性

	n	平均	標準偏差	曝露指標との関連性 (pearson's r)					
				毛髪総水銀		魚介類摂取量		DHA/ARA	
				r	p	r	p	r	p
相互作用									
生命的視覚刺激	356	3.09	1.48	0.120	0.11	0.099	0.11	-0.014	0.82
生命的視聴覚刺激	366	3.82	1.50	0.132	0.031	0.105	0.083	0.021	0.73
生命的聴覚刺激	364	4.38	1.39	0.111	0.071	0.115	0.058	0.015	0.81
敏活さ	367	3.43	1.41	0.226	0.0002	0.120	0.048	-0.028	0.65
運動の成熟性									
筋緊張	518	3.48	1.00	0.032	0.53	0.072	0.15	-0.033	0.51
運動の成熟度	519	3.43	0.91	0.150	0.0032	0.056	0.27	0.005	0.92
引き起こし	507	3.37	0.79	0.022	0.67	0.106	0.039	0.030	0.56
防御反応	410	3.55	1.37	0.115	0.046	0.093	0.102	0.072	0.21
活動性	515	3.84	1.13	0.075	0.14	0.025	0.62	-0.057	0.26
状態の組織化									
興奮の頂点	517	4.35	1.63	-0.023	0.62	0.022	0.66	-0.016	0.75
状態向上の迅速性	516	3.26	2.51	0.026	0.61	0.057	0.26	-0.016	0.75
興奮性	478	2.34	1.24	-0.045	0.40	0.044	0.40	-0.035	0.51
状態の変化	516	2.14	0.95	0.011	0.83	0.092	0.069	0.031	0.53
状態の調整									
抱擁	510	3.52	0.99	0.035	0.51	0.018	0.72	-0.085	0.091
なだめ	306	4.31	1.36	0.056	0.39	0.083	0.21	-0.048	0.47
自己鎮静	343	2.7	1.59	0.085	0.16	0.007	0.91	0.078	0.20
手を口にもっていく	515	3.19	2.04	0.004	0.94	0.070	0.17	-0.005	0.93
自律神経系の安定									
振戦	515	2.05	1.76	-0.008	0.87	-0.031	0.55	0.050	0.33
驚愕	502	2.30	0.87	0.011	0.84	0.050	0.33	0.036	0.48
皮膚の変化	508	5.07	0.46	-0.011	0.83	0.054	0.29	-0.014	0.79
原始反射スコア	522	1.16	0.31	0.070	0.45	0.038	0.45	0.025	0.63

表(1)-7 新版K式発達検査の結果と曝露指標との関連性

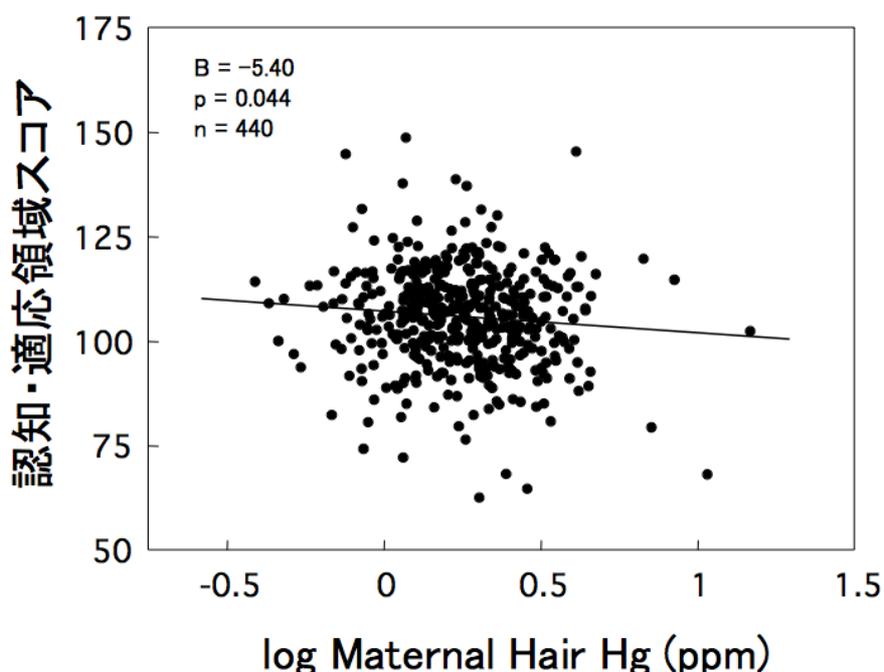
	n	平均	標準偏差	曝露指標との関連性 (pearson's r)					
				毛髪総水銀		魚介類摂取量		DHA/ARA	
				r	p	r	p	r	p
姿勢・運動領域	562	98.6	16.7	-0.007	0.87	-0.038	0.40	-0.081	0.078
認知・適応領域	562	104.1	14.4	-0.136	0.0018	-0.014	0.76	-0.039	0.39
言語・社会領域	562	100.9	10.9	-0.070	0.11	-0.022	0.62	-0.067	0.14
全領域	562	103.4	10.4	-0.087	0.047	-0.028	0.54	-0.094	0.039

表(1)-8 曝露指標と新版K式発達検査の認知・適応領域スコアとの関連(重回帰分析)

	Model 1			Model 2			Model 3			Model 4			Model 5			Model 6		
	B	p	標準β	B	p	標準β	B	p	標準β	B	p	標準β	B	p	標準β	B	p	
自由度調整R ²	0.017		0.017	0.017		0.021	0.276		0.299	0.292								
n	525		482	468		491	453		440									
臍帯血DHA/ARA																		
毛髪総水銀	-8.08	0.0018	-8.73	-0.14	0.0018	-10.00	-0.17	0.0007	-3.04	-0.05	0.20	-3.90	-0.06	0.12	-5.40	-0.09	0.044	
魚摂取量			-0.08	0.00	0.96	0.33	0.01	0.85				-1.07	-0.03	0.47	-0.93	-0.03	0.55	
出産時母親年齢																		
妊娠前BMI																		
妊娠期間中体重増																		
出産順位(経産)																		
分娩様式(帝王切開)																		
出生体重																		
在胎日数																		
児の性別(女児)																		
喫煙習慣(有り)																		
飲酒習慣(有り)																		
受動喫煙(有り)																		

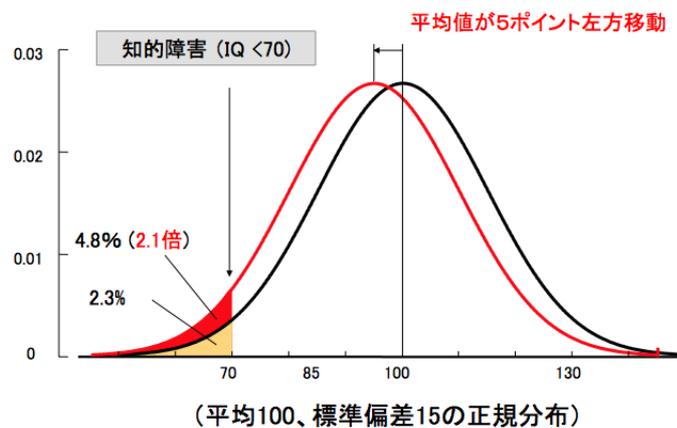
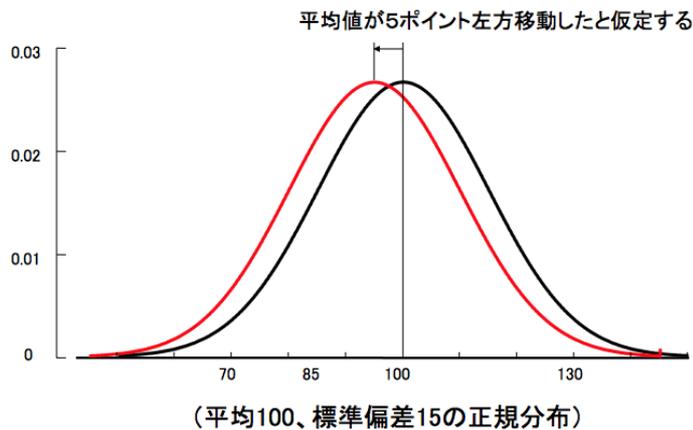
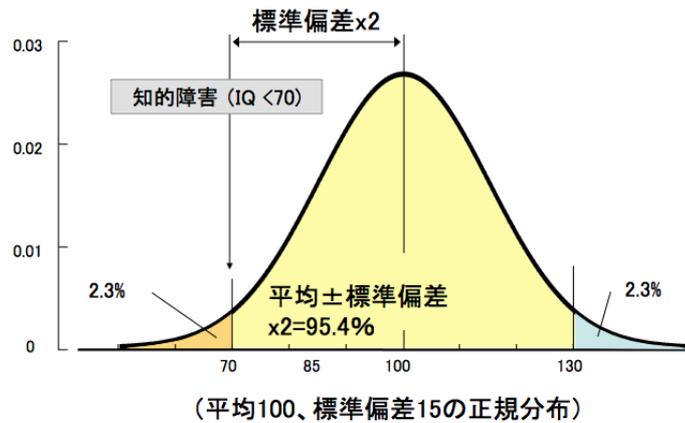
この他にラスタターを共変量に用いた。

年齢、妊娠前BMI、妊娠期間中の母親の体重増、出産順位（初産と経産で二値化）、分娩様式（経膈と帝王切開で二値化）、出生体重、在胎日数、児の性別、母親の妊娠中の喫煙習慣（妊娠期間中も喫煙した場合を喫煙群として二値化）、飲酒習慣（二値化）、受動喫煙（二値化）、及び新版K式発達検査テストを強制投入した。曝露指標のみで検討した場合、魚介類摂取量及びDHA/ARAは認知・適応領域スコアとの間に有意な関連性は認められないものの、毛髪総水銀と認知・適応領域スコアとの関連性は、これらの曝露指標を加えた方がより明確になった（表(1)-7のModel 1~3）。共変量をさらに追加したモデルでは（Model 4~6）、DHA/ARAを共変量として加えない場合、毛髪総水銀と認知・適応領域スコアとの間に有意な関連性は見いだせないものの（Model 4または5）、DHA/ARAを追加すると有意な負の関連性が認められた（Model 6で得られた重回帰プロットを図(1)-17に示した。なお、曝露指標として魚介類摂取量またはDHA/ARA単独で検討しても、認知・適応領域との間に関連性はなかった（結果示さず）。



図(1)-17 母親毛髪総水銀と認知・適応領域スコア（重回帰分析のModel 6より）

以上より、周産期におけるメチル水銀曝露により、生後7ヶ月の認知・適応領域に負の影響があることが示された。先行研究でもメチル水銀曝露の影響を観察した出生コホートがあるが¹⁾、乳幼児期に負の影響があるとする報告は今のところない。今回の結果についても、変数として毛髪総水銀のみならず、臍帯血DHA/ARAのデータを組み入れて初めてメチル水銀の負の影響が観察された。同様な現象はメチル水銀に関する出生コホートの先行研究でも散見されている。フェロー諸島で出生コホートを進めてきたGrandjeanらは、最初の出生コホートIでは脂肪酸分析は行っていないが、第2の出生コホートIIでは臍帯血血清中の不飽和脂肪酸分析を追加し、その脂肪酸データの調整を行うと、7歳児で測定した視覚誘発電位N145の潜時が有意に延長することを報告した⁷⁾。その他の神経発達指標でも脂肪酸データを追加すると、メチル水銀の負の影響がより明瞭に示されることを報告している⁸⁾。さらに、セイシェル共和国で行われた出生コホート調査の知



図(1)-18 正規分布を示す健康指標における曝露影響の考察. 知能指数や発達指数などは平均100、標準偏差15の正規分布を示し、知能指数であれば2SD以下で知的障害などが問題となる。そのハイリスク集団の発生率は2.3%である。仮に、化学物質の曝露により健康指標が平均値で5%減少した場合、その分布曲線は5%分だけ左方移動することとなる。その時に、曝露を受けていない集団の70点を基準にハイリスク集団の発生率を計算すると4.8%となる。

見も興味深い。セイシェル共和国からの報告ではメチル水銀の負の影響が観察されず、メチル水銀の負の影響を繰り返し報告してきたGrandjeanらの研究結果と一致しなかった¹⁾。その後、セイシェルでの調査に栄養疫学の研究グループが参加し、血漿中脂肪酸分析を追加したコホート調査が新たに行われた。その結果、血漿n-3PUFAは生後9ヶ月で児の運動発達指標に正に関連し、母親毛髪総水銀を共変量に追加するとn-3PUFAの効果がさらに明瞭になるものの、生後30ヶ月ではn-3PUFAの栄養学的利点は消失し、メチル水銀の負の影響が観察されている⁹⁾。魚介類摂取のベネフィットとリスクの両面性をよく示すとともに、低レベルのメチル水銀曝露の影響を示しており、さらに共変量としての脂肪酸データの重要性が強調された。

発達指数に対するメチル水銀の負の影響は、たしかに統計学的に有意であったが、実質的な有害性があるかは議論が必要である。重回帰分析の結果 ($B=-5.40$) からは、対数変換を行っていることから、毛髪総水銀値が10倍になると、認知・適応領域スコアが5.4点減少する関係性が示された。簡単にするため、以降の議論では5点の影響とする。発達指数は(知能指数と同様に)平均100、標準偏差15の正規分布を示すことが知られ(図(1)-18)、2SDより下(70点未満)に全体の2.3%が含まれることとなる。知能指数であれば、70点未満は知的障害としてフォローされることとなる。仮に、ある化学物質の曝露を受けたためにある集団の平均値で5点低下した場合、その集団が示す分布は曝露がない集団の分布を5点左方移動させた形となる。この時に、曝露を受けていない集団の70点を基準として考えると、曝露を受けている集団のハイリスクの割合は、2.3%から約2倍の4.8%に増加すると計算される。すなわち、正規分布を示す健康指標において、化学物質曝露に関連して平均値が5%減少することの影響は、決して小さくはないと推測された。

メチル水銀に関する我が国の取り組みとして、食品安全委員会から2005年に耐容週間摂取量(TWI)としてメチル水銀 $2.0 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週(Hgとして)が報告されている¹⁰⁾。メチル水銀のハイリスクグループは胎児であるとの考えから、対象者は妊娠またはその可能性がある女性である。そのTWIに基づき、厚生労働省からは妊婦を対象とし、メチル水銀摂取に関する注意事項が公表されている¹¹⁾。その主な内容は、i)サメ、メカジキ、キンメダイ、4種のクジラ類、マグロ類(クロマグロ、メバチマグロ、ミナミマグロ)など、一部の魚介類の摂取を控えるか、摂取量を制限すること、その一方で、ii)魚介類には良質なたんぱく質や健康に良いとされるDHAなどのn-3PUFAが多く含まれており、バランス良く魚介類を食べることを推奨する、というものである。ただし、摂取を控えるべき魚介類以外にもメチル水銀は含まれており、さらに魚介類を多く摂取した場合に、どのような栄養学的なベネフィットがあるのか、そのベネフィットはメチル水銀の負の影響を凌駕するのか、など不明である。本研究の成果を考慮するなら、日本人のほぼ平均以上の魚介類を摂取している場合、それ以上の魚介類を摂取してもそのベネフィットは限定的であると示唆された。その一方で、魚介類を多食する集団ではメチル水銀の曝露レベルも高い。このため現在の魚介類摂取量を維持しつつ、食べる魚介類の選別を徹底し、メチル水銀の摂取をより下げることがあることを強く示唆する結果となった。

なお、厚生労働省が作成しているパンフレット類は全国に配布されているにもかかわらず、本調査でもTWI以上のメチル水銀を摂取している妊娠女性が少なくなかったことが示唆された。このことは、厚生労働省の注意事項が守られていないか、または知識として知っていても活用しにくいかなどの課題があるものと思われる。妊娠女性のメチル水銀曝露のレベルが低減しない要因について、詳細な評価が必要であろう。すなわち、更なる知識の普及と理解に加え、メチル水銀

の有害性とばく露回避に関するリスクコミュニケーションの具体化が急務と判断された。2013年には熊本で「水銀に関する水俣条約」が採択され、地球規模での水銀および水銀化合物による汚染や、それによって引き起こされる健康、及び環境被害を防ぐため、国際的に水銀を管理する枠組みが始動した。メチル水銀による健康影響についても一層のリスクコミュニケーションが期待された。

疫学調査を進めるに際して、疫学調査の目的や結果を調査地へ還元する取り組みとしてのリスクコミュニケーションの試みを実施した（図(1)-19）。調査地は気仙沼市～石巻市に渡る沿岸部であり、自治体との連携のもとで企画した。2013年度については、まず石巻市主催の石巻市民食育健康フェスティバルに参加し、エコチル調査の紹介と、魚介類摂取の意義について紹介するとともに、食事調査（簡易自記式食事調査票であるBDH）を実施し、その場で栄養摂取量を計算し、管理栄養士からの説明と食事指導を実施した。食事調査には60名程度が参加され盛会と考えられた。この市民食育健康フェスティバルは2013年度で2回目の開催であり、全市民が対象であるものの、送迎バスなどは主に仮設住宅を巡回する形であり、震災復興とそれに付随した市民の栄養摂取への取り組みが大きな目標と考えられた。エコチル調査は13年間の長期に渡る調査であり、今後とも様々な形で連携しつつ情報発信を行って行くことが必要であろう。一方、気仙沼市では講義形式での「市民報告会」として企画したが、参加者数は10数名と少なく、講義形式での知識提供の方法に改善の余地があるものと考えられた。石巻市及び気仙沼市自治体とも意見交換しながら、それぞれの地域で根を下ろしたコミュニケーションの方法を模索しつつ、引続きリスクコミュニケーションを目指す必要があるものと考えられた。



図(1)-19 調査地の市民への研究成果の報告の様子。（左）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し、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、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管理栄養士から助言を提供した。（右）2014年1月29日（水）に気仙沼市の協力を得て開催した市民報告会の様子。

なお、以上の知見は、エコチル調査の本体調査とは異なる追加調査によるものであり、本体調査の結果を表すものではない。

5. 本研究により得られた成果

(1) 科学的意義

環境省が進めているエコチル全体調査と連携し、メチル水銀などの曝露源ともなる魚介類摂取のリスクと、その魚介類摂取の栄養学的なベネフィットを明らかにするため、不飽和脂肪酸に焦点を当てた栄養疫学を前向きコホート調査として進め、産科学的な指標に加え、神経行動学的な児の成長と発達を追跡した。エコチル調査では魚介類摂取のリスク（＝化学物質曝露）を主に検証する研究であり、本追加調査を並行させることで、魚介類摂取のベネフィット（＝栄養学的な利点）についても、実証的なエビデンスの蓄積が可能と期待された。DHAなどのn-3PUFAの摂取は出生児の成長と発達に有利とされているものの、日本人を対象とした疫学的なエビデンスはまだない。今回、臍帯血DHAと在胎日数との間に統計学的に有意な正の関連性があることを証明したが、臍帯血DHAを1%上げても、在胎日数の延長は1.5日程度に過ぎず、臍帯血DHAをさらに5%（＝在胎日数に換算して約1週間の延長）上げるのは困難であり、実質的な意義については大きくないと考えられた。さらに、児の神経行動学的な発達との関連性についても新生児行動評価及び新版K式発達検査より解析を行ったが、n-3PUFAの栄養学的な意義は明らかではなかった。その一方で、n-3PUFAのレベルが高い場合にメチル水銀曝露も高く、またメチル水銀曝露が高い場合に新版K式発達検査の認知行動指標に負の影響があることがあらためて確認された。以上より、現在の日本人の魚介類摂取については、これ以上の摂取を推奨する科学的な根拠は得られず、それよりも魚介類摂取を減らすことなくメチル水銀曝露の低減を目指すべきであると考えられた。

（2）環境政策への貢献

<行政が既に活用した成果>

特に記載すべき事項はない。

<行政が活用することが見込まれる成果>

出産児の母親毛髪総水銀値と、生後7ヶ月で実施した新版K式発達検査の認知・適応スコアが負に関連したことから、胎児期におけるメチル水銀曝露の負の影響があらためて確認された。平成25年に「水銀に関する水俣条約」が締結され、健康に関する側面（第16条）について「水銀の影響を受けるおそれのある人々の特定・保護のための戦略・プログラムの作成・実施」や「水銀の影響を受けている人々に対する適切な健康管理」などが提唱されている。魚介類から取り込むメチル水銀の多くは、海底火山などから放出された水銀が生態系でメチル化を受け魚介類に生物濃縮したものと考えられるが、メチル水銀に対するハイリスク集団は胎児であり、妊娠または妊娠を予定している女性に対する情報提供や教育が重要と考えられた。その具体的な内容として、厚生労働省から平成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」が出されている。魚介類摂取のベネフィットを具体的に考慮したものではないが、本研究結果と合わせて考えると、a) マグロやカジキなど、メチル水銀の含有量が高い魚種の摂取を控えるよう指導する内容であり、b) 魚摂取の総量を現状として維持する限り、メチル水銀曝露を回避する方法として有用と考えられた。ただし、そのような注意事項がすでに出ているにもかかわらず、今回の調査でも毛髪総水銀値の最大値は20ppmを超えており、注意事項が有効に運用されているとは言い難い現状があるとも判断された。その一つの要因は、注意事項がリスクに偏った情報提供にあったことが懸念されたものの、今回の調査結果からn-3PUFAのベネフィットは限定的であることが示されており、「現在の魚摂取のレベルを維持したまま、魚種を選択しメチル水銀曝露を回避する方法」は

あらためて有用と考えられ、「注意事項」に沿って食の安全と安心のリスクコミュニケーションをさらに進めて行くことが環境行政に求められていると結論された。

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

<論文(査読あり)>

特に記載すべき事項はない。

<査読付論文に準ずる成果発表> (対象: 社会・政策研究の分野)

特に記載すべき事項はない。

<その他誌上発表(査読なし)>

- 1) 仲井邦彦, 魚介類摂取と化学物質ばく露のリスク: 脂質栄養学, 22, 7-15 (2013)

(2) 口頭発表(学会等)

- 1) 仲井邦彦: 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. 第82回日本衛生学会・次世代影響研究会シンポジウム、京都市 (2012)
- 2) 仲井邦彦: 食物由来の環境化学物質とそのばく露による子どもの健康影響. 第66回日本栄養・食糧学会大会・シンポジウム 食物摂取を介した環境由来化学物質の摂取とその健康リスク、仙台市 (2012)
- 3) 川端輝江、香川靖雄、木村ふみ子、宮澤陽夫、仲井邦彦、有馬隆博、八重樫伸生: 妊娠期の脂肪酸栄養に関する研究-母体及び臍帯赤血球中n-3系・n-6系長鎖多価不飽和脂肪酸組成の比較-. 第67回日本栄養・食糧学会大会、名古屋市 (2013)
- 4) 山崎潔大、木村ふみ子、川端輝江、仲井邦彦、有馬隆博、八重樫伸生、仲川清隆、宮澤陽夫: ヒト胎盤組織の疫学調査試料としての有用性-母体血、臍帯血の脂肪酸組成との比較-. 第67回日本栄養・食糧学会大会、名古屋市 (2013)
- 5) 下田和美、川端輝江、香川靖雄、木村ふみ子、宮澤陽夫、仲井邦彦、有馬隆博、八重樫伸生: 母体及び臍帯赤血球中脂肪酸組成と出産に関わる各種指標との関連. 日本脂質栄養学会第22回大会、高知市 (2013)
- 6) 山崎潔大、木村ふみ子、川端輝江、仲井邦彦、水野聖士、有馬隆博、八重樫伸生、宮澤陽夫: ヒト胎盤組織の脂肪酸組成と新生児の出生パラメーターとの比較. 第47回 日本栄養・食糧学会東北支部大会、秋田市 (2013)
- 7) 山崎潔大、木村ふみ子、有馬隆博、仲井邦彦、仲川清隆、宮澤陽夫、ヒト胎盤組織の脂肪酸組成分析-疫学調査試料としての妥当性の検討-. 日本農芸化学会2013年度大会、仙台市 (2013)

(3) 出願特許

特に記載すべき事項はない。

(4) シンポジウム、セミナー等の開催（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) 村田勝敬, 吉田稔, 坂本峰至, 岩井美幸, 柳沼梢, 龍田希, 岩田豊人, 苅田香苗, 仲井邦彦.:メチル水銀毒性に関する疫学的研究の動向, 日本衛生学雑誌, 66:682-695 (2011)
- 2) Dunstan JA, Simmer K, Dixon G, Prescott SL.: Cognitive assessment of children at age 2(1/2) years after maternal fish oil supplementation in pregnancy: a randomised controlled trial, Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 93:F45-50 (2008)
- 3) Leung BM, Wiens KP, Kaplan BJ.: Does prenatal micronutrient supplementation improve children's mental development? A systematic review, BMC Pregnancy Childbirth, 11:12 (2011)
- 4) 仲井邦彦.: 魚介類摂取と化学物質ばく露のリスク, 脂質栄養学, 22:7-15 (2013)
- 5) Kawamoto T, Nitta H, Murata K, Toda E, Tsukamoto N, Hasegawa M, Yamagata Z, Kayama F, Kishi R, Ohya Y, Saito H, Sago H, Okuyama M, Ogata T, Yokoya S, Koresawa Y, Shibata Y, Nakayama S, Michikawa T, Takeuchi A, Satoh H, Working Group of the Epidemiological Research for Children's Environmental Health.: Rationale and study design of the Japan environment and children's study (JECS), BMC Public Health, 14:25 (2014)
- 6) 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.: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, 日本衛生学雑誌 66:108-114 (2011)
- 7) Yorifuji T, Murata K, Bjerve KS, Choi AL, Weihe P, Grandjean P.: Visual evoked potentials in children prenatally exposed to methylmercury, Neurotoxicology, 37:15-18 (2013)
- 8) Choi AL, Mogensen UB, Bjerve KS, Debes F, Weihe P, Grandjean P, Budtz-Jørgensen E.: Negative confounding by essential fatty acids in methylmercury neurotoxicity associations, Neurotoxicol Teratol, 42:85-92 (2014)
- 9) Strain JJ, Davidson PW, Bonham MP, Duffy EM, Stokes-Riner A, Thurston SW, Wallace JM, Robson PJ, Shamlaye CF, Georger LA, Sloane-Reeves J, Cernichiari E, Canfield RL, Cox C, Huang LS, Janciuras J, Myers GJ, Clarkson TW.: Associations of maternal

- long-chain polyunsaturated fatty acids, methyl mercury, and infant development in the Seychelles Child Development Nutrition Study, *Neurotoxicology*, 29:776-782 (2008)
- 10) 食品安全委員会. : 魚介類等に含まれるメチル水銀について(評価書) (2005)
 - 11) 厚生労働省, 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会. : 妊婦への魚介類の摂食と水銀に関する注意事項 (2005)

資料(1)-1 エコチル調査宮城ユニットセンターのうち、追加調査を実施した調査地域で活用したパンフレットからの抜粋。追加調査には、エコチル調査への参加に同意した方に、あらためて説明を行った。その際に、本追加調査に参加した場合以下の項目が追加になることを説明した。①妊娠中期の採血量が4 ml程度増えること（針刺し回数は増えないこと）、②母親毛髪の採取が増えること（ひとつまみ）、③新生児行動評価を行うこと、④エコチル調査とは別のタイミングで母乳を収集すること（7ヶ月）、⑤発達検査を生後7ヶ月で行うこと。

（表紙より）



P2 より

エコチル調査とは？

子どもたちの健康と環境の関係をしらべるため、
環境省が行う全国的なプロジェクトです。

エコチルは、
エコロジー（環境）と
チルドレン（子ども）から
名付けられました。



赤ちゃんが、お母さんのお腹の中にいるときから、
13歳になるまで、お子様の健康を一緒に観察していきます。



2

P12 より。



P13 より抜粋。追加調査で侵襲性をもっとも高いのは、母体血の追加採取と考えられた。下図の④妊娠中～後期の採血で、エコチル調査では 33ml の採血が行われる。それに追加すると採血量が過大になると考え、その前後の貧血検査時の採血で追加調査の検体の確保を目指した。



P14 より。追加調査では、さらに生後3日目に新生児行動評価の実施、母親毛髪採取などについて説明を追加した（いずれも全体調査に参加の同意取得後に、同じパンフレットを用いて説明）。

9 生後1ヶ月



生後1ヶ月健診時に母乳をお分けください。
もし可能でしたら、お子様の毛髪を一つまみお分けください。

10 同じときに



アンケート調査票にご協力ください。

11 6ヶ月～13歳



主に質問表調査にご協力下さい

半年に1度程度の質問票調査にご協力ください。
6歳と12歳では、小児科診察、身体測定に加え、採尿をお願いします。

お父様へのお願い



採血（32ml）と質問票調査にご協力ください。
ご協力に際して3,000円相当の薄謝を差しあげます。

P18 より。東北大学独自の調査への紹介をさせて頂くことを説明した。

東北大学独自に、こんな

- 魚に含まれているEPAやDHA（ ω 3不飽和脂肪酸）は、
子どもの成長にプラスになると言われていますが、本当に役立つのでしょうか？
- EPAやDHAのサプリメントでも効果が期待できるのでしょうか？
- こんなことを調べるため、赤ちゃんの光や音への反応、体の動きを見させて
ください（生後3日目頃）。



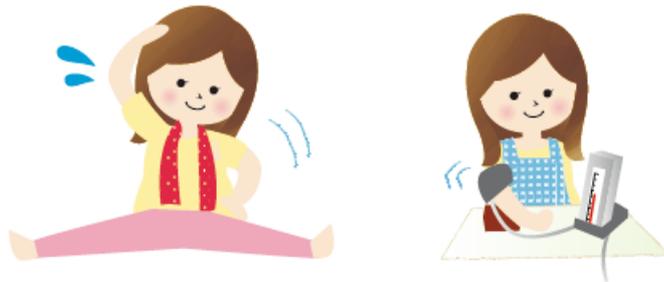
- 妊娠または授乳中は、コーヒーなどカフェインを含む
飲み物は、飲んでもいいのでしょうか？
- 妊娠中のお薬の安全性は確認されていますが、
もう一度確かめたいと思います。



P19 より。

ことも調査する計画です

- 赤ちゃんは、母乳で育てた方が、将来、肥満や糖尿病になりにくいのでしょうか？
- 妊娠中のお母さんの適度の運動は、赤ちゃんの成長にも良いのでしょうか？
- 妊娠中に高血圧を示すお母さんがいます。
お母さんご自身の将来の高血圧と関連するのでしょうか？
- 乳ガンが最近増えています。
授乳すると乳ガンになるリスクは下がるのでしょうか？



この調査では、化学物質の影響だけではなく、こんな疑問についても、東北大学を中心に、多くの研究機関や自治体の応援を得て、独自に取り組む予定です。

(このため、調査参加への同意書が2枚追加になります)

資料(1)-2 追加調査で使用した登録用パンフレット（p1～p4）。インフォームドコンセント取得では、この他に説明書と同意書を用いて実施した。



追加調査へのご協力をお願い



妊娠中の魚介類摂取の栄養に関する調査について



- 環境省により、エコチル調査(子どもの健康と環境に関する全国調査の略称)が行なわれます。
- この機会を利用して、東北大学では、妊娠中のお母さんの栄養と、赤ちゃんの健康に焦点を当てる追加調査などを中心に、いくつかの追加調査を計画しています。

資料(1)-2 つづき

調査の概要

エコチル調査で実施する調査に加えて、下記の項目が追加されます。
赤ちゃんの採血などの実施はありません。

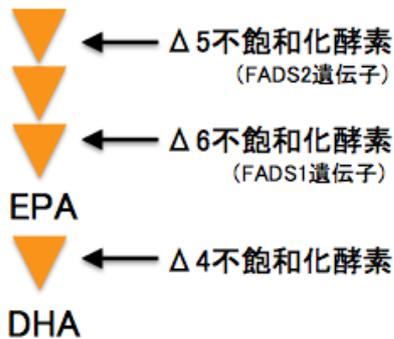


- 調査の説明をさせていただきます。同意頂ければご参加して下さい。
- 質問票調査があります。
- 母乳を少しお分けください。
- 通常の妊婦健診で行う超音波検査により、赤ちゃんの成長を記録します。
- 出生体重や身長、頭囲を計測します。
- 新生児行動評価により、赤ちゃんの原始反射や音などの環境から受ける刺激への応答を調べます。

遺伝子の解析を行います。なぜ遺伝子解析が必要なのでしょう？

(海藻、魚、一部の陸上植物)

α -リノレン酸



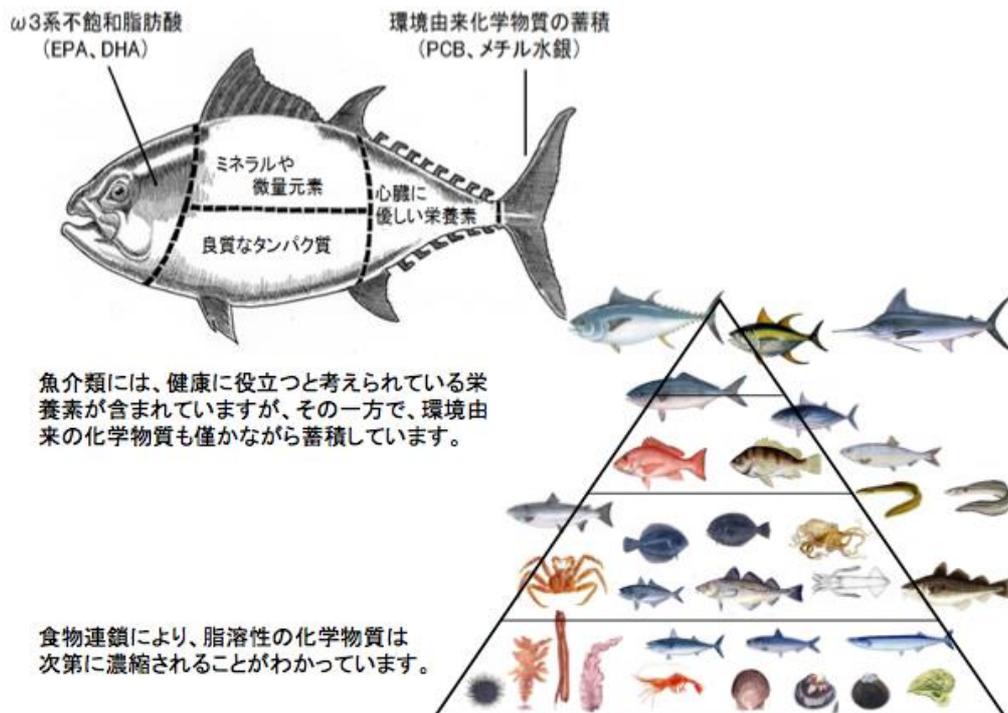
- DHAは、魚介類や海藻、一部の陸上植物(エゴマなど)に含まれている α リノレン酸から、体内でも作ることができます。
- 特に、若い女性でDHAを合成する能力が高いとされています。
- しかし、日本人の一部の方(約33%の方)は合成に必要な酵素を生まれながらにして持っていないことが報告されており、そのような場合は食事から取り込むことが必須になります。
- このため魚介類摂取のベネフィットを調べるには、遺伝子のタイプを比較することが必要になります。

DHAは母乳に含まれています。人工の粉ミルクには含まれていないため、最近の粉ミルクではDHAが添加されたものも供給されています。

※ リノール酸やトランス脂肪酸の摂取が多い場合も、DHA合成の力が落ちることが懸念されています。その他、年齢、性別などによっても影響を受けますので、食事調査を含めて総合的に解析を行います。

資料(1)-2 つづき

- 魚介類摂取の健康へのベネフィットとリスクを調べる調査を計画しています。
- 魚介類は健康な食生活を営み、元気な赤ちゃんを生む上で、大切な食材です。
 - ・赤ちゃんの脳に多いDHA(ドコサヘキサエン酸)は、いわし、まぐろなど海産魚の脂質に多く含まれる脂肪酸の一種です。
 - ・高齢の方では、EPA(エイコサペンタエン酸)が血管障害を予防することが示されています。
 - ・アレルギー反応を抑える作用などもあるとされています。
- 一方、魚介類は食物連鎖の過程で、環境由来化学物質が蓄積する特性があります。
 - ・メチル水銀の影響が懸念され、厚生労働省から妊娠中は一部の魚の摂取を控えるよう勧告が出されています。
 - ・ダイオキシン類などの難分解有機汚染物質による健康の影響も懸念されています。
- 今回、妊娠を希望するか、または妊娠・授乳中のお母さんを対象に、魚介類摂取の栄養について、ベネフィットとリスクの両面から調べることを目的に、調査を準備しています。



私どもは、いわゆる風評被害が生じることがないよう、一面的な見方に偏らず、エビデンス(根拠)に基づいた科学的で冷静な解析を目指しています。魚介類は健康な生活を営む上で大切な食材です。その大切な食材を守るためにも、しっかりとした調査が必要と考えています。まもなく調査を開始いたしますが、皆様のご協力を心よりお願い申し上げます。

資料(1)-2 つづき

EPAやDHAの栄養学的なベネフィット

(EPAやDHAなど、 ω 3系不飽和脂肪酸 (ω 3PUF)に関する報告からの抜粋)

- ・臨床観察による α -リノレン酸欠乏症の証明
 ω 3PUFAを含まない非経口栄養剤で治療を受けていた少女に神経系異常が観察され、 ω 3PUFA補給で改善した。(Holman RT, et al, Am J Clin Nutr, 35:617, 1982.)
- ・妊娠または授乳中 ω 3PUFA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添加は児の発達に寄与すると期待されている。(総説としてRyan AS, et al, Prostagl Leukotr Essent Fatty Acids 82:305, 2010.)
- ・出生児のアレルギー性疾患の発生を抑制
 母親のアラキドン酸摂取量の増加で児のアレルギー性疾患の有病率が増加、 ω 3PUFAは抑制的に寄与すると考えられている。(Sausenthaler S, et al, Am J Clin Nutrition, 85:530-537, 2007.)
- ・PUFAが児の将来の肥満などに影響を及ぼす栄養環境の一つとする仮説
 妊娠または授乳中の ω 3PUFAサプリメントが出生児の肥満を抑制、Barker仮説ともリンクすると考えられている。(Muhlhauser B.S. et al, Am J Clin Nutr 92:857-863, 2010.)
- ・PUFA摂取は産後うつ抑制に寄与の可能性
 魚摂取またはサプリメント摂取と、産後うつ診断または抗うつ薬処方との関連性については、否定的な報告も少なくない。(Storm M, et al, Am J Clin Nutr 90:149-55, 2009.)
- ・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。

化学物質ばく露の健康影響について

(海外より多くの報告が発表されている。国内から報告されている知見を抜粋)

- ・環境と子供の健康-北海道スタディ(北海道大学)の研究から
 母体血ダイオキシン類濃度が高いと、児の中耳炎の罹患が増加した。(Miyashita C, et al, Environ Res. 111:551-8, 2011.)
 母体血中ダイオキシン類濃度が増加すると、出生体重が減少した。(Konishi K, et al, Environ Res 109:906-13, 2009.)
 母体血中ダイオキシン類濃度が増加すると、生後6ヶ月における心理発達指数が減少した。(Nakajima S, et al, Environ Health Perspect. 114:773-8, 2006.)
- ・Tohoku Study of Child Development(東北大学)の研究
 母親毛髪総水銀が高くなると、生後3日目の新生児行動評価の運動指標が低下した。(Suzuki K, et al Environ Res. 110:699-704, 2010.)
 臍帯血中PCB濃度が増加すると、出生体重が減少した。(Kurokawa N, et al, Organohalogen Compounds 70:2256-2259, 2008.)

この追加調査に協力を頂ける方について

この調査は、エコチル調査の「追加調査」として行なわれます。
 エコチル調査に参加される妊娠中の方で、さらにこの追加調査の内容について説明を受けて、同意をされた方が対象となります。
 エコチル調査の詳細については、エコチル調査のホームページなどを参照してください。

この調査に参加しても、普段の生活を変えたり、実験的に薬を飲んだりする必要はありません。ありのままを観察することがエコチル調査の目的です。

本調査は、環境省「環境研究総合推進費」(平成23年度、C-1153)「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」により実施されます。エコチル調査と連携し、石巻日赤病院の許可を得て3年計画の調査を計画しています。

この追加調査に関する連絡先 東北大学医学系研究科・発達環境医学分野内 担当 仲井邦彦
 TEL 02-717-8102、Eメール pufa@dem.med.tohoku.ac.jp

資料(1)-3 世後 7 ヶ月でゲノム解析の同意取得時に使用した説明用パンフレット (p1~p4)。
同意取得では、この他に説明書と同意書を用いて実施した。



東北大学独自の調査(エコチル調査の追加調査)

妊娠中の魚介類摂取と赤ちゃんの成長に関する調査



DHA(ドコサヘキサエン酸)
EPA(エイコサペンタエン酸)



東北大学大学院・医学系研究科・環境遺伝医学総合研究センター

- エコチル調査の追加調査にご協力下さりありがとうございます。
- その追加調査の一つである「妊娠中の魚介類摂取と赤ちゃんの成長に関する調査」の概要について、ご説明させていただきます。
- その中で、ゲノム解析を予定しており、その説明をさせていただきます。ゲノム解析に用いる血液や胎盤などはすでに頂いております。ゲノム解析の前に、あらためてご説明し、同意を頂いた場合のみゲノム解析を行うこととしておりました。

資料(1)-3 つづき

- 魚介類の摂取が、赤ちゃんの成長と発達に良いと考えられています。この追加調査では、その魚介類の摂取のベネフィットとリスクを調べます。
- 魚介類は、健康な食生活を営み、元気な赤ちゃんを育てる上で、大切な食材です。
 - ・赤ちゃんの脳の発達に良いとされているDHA(ドコサヘキサエン酸)は、いわし、まぐろなど海産魚の脂質に多く含まれる脂肪酸の一つです。
 - ・EPA(エイコサペンタエン酸)は、血管疾患の予防に役立つことが知られています。
 - ・DHAはアレルギー反応を抑える作用などもあるといわれています。
 - ・これらの栄養素は母乳に多く含まれています。
 - ・魚介類はその他にも様々な栄養素を含んでいます。
 文献例を下記に示します。
- 一方で、魚介類には食物連鎖の過程で、様々な化学物質が蓄積する特性があります(最終頁を参照してください)。
- 今回、妊娠中の方にご協力を頂き、妊娠中の魚介類摂取が赤ちゃんにどういいう働きをしているのか、明らかにする調査に取り組んでいます。その成果は、次の世代を産み育てる時に役立つものと期待されます。

EPAやDHAの栄養学的なベネフィット

- ・妊娠女性のDHA摂取や粉ミルクへのDHA添加(アラキドン酸も同時に添加)により、児の発達がよくなると報告されています。(総説として Prostagl Leukotr Essent Fatty Acids誌2010年82巻305頁)
- ・母親のDHAなどの不飽和脂肪酸の摂取はこどものアレルギー疾患に抑制的に働くとされています。(Am J Cli Nutrition誌2007年85巻530頁)
- ・妊娠または授乳中の不飽和脂肪酸のサプリメント使用が出生児の肥満を抑制するとされています。(Am J Cli Nutr誌2010年92巻857頁)
- ・魚摂取またはDHAのサプリメント摂取が産後うつを軽減するとの考えがあります。その一方で、否定的な報告が少なくありません。(Am J Cli Nutr誌2009年90巻149頁など)

ただし、以上の知見は海外での報告であり、国内での調査結果はほとんど出されていません。魚多食を特徴とする食文化を有するわが国独自の調査が必要と考えられます。

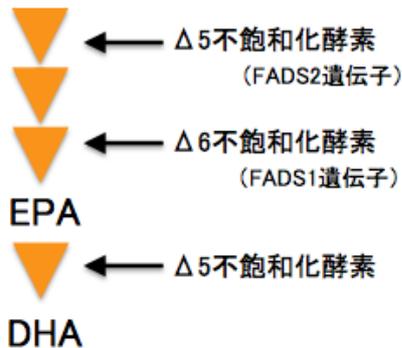
調査の概要

- 皆様から頂きました血液や胎盤に含まれるDHAやEPAを測定しています。
- 今回、新たに母乳の収集と食事調査にご協力をお願いします。
- 赤ちゃんの発達を観察させて頂いています。お母さまの栄養状態と関連するのかを調べます。
- 若い女性では、DHAを合成する力があり、魚介類を食べなくても不足分を補うことができます。ただし、**女性の30%程度は、DHAを作る力が弱い**とも報告されています。その力は、遺伝子のタイプを調べることで推定できます。
- この他に化学物質の解毒の力などを調べる場合があります。
- ゲノム解析や食事調査の結果は、希望があればご報告いたします（ゲノム解析には1-2年の時間がかかります）。

なぜ遺伝子解析が必要なのでしょうか？

(海藻、魚、一部の陸上植物)

α -リノレン酸



- DHAは、魚介類や海藻、一部の陸上植物(エゴマなど)に含まれている α リノレン酸から、体内でも作ることができます。
- DHAの合成には、左の図にあるように、3つの段階で作られます。
- DHAを作る力は、遺伝子のタイプを比較することで推定できます。
- なお、DHAを作る力が弱くても、海藻や魚介類を適度に食べることで、不足はおきないと推測されます。

DHAは母乳に含まれています。以前は人工の粉ミルクに含まれていませんでしたが、最近の粉ミルクではDHAが添加されたものが販売されています。

※ リノール酸(ω 6系)やトランス脂肪酸の摂取が多い場合も、DHA合成の力が落ちることが懸念されています。その他、年齢、性別などによっても影響を受けますので、食事調査を含めて総合的に解析を行います。

遺伝子解析によってあなたに生じる可能性のある利益および不利益について(説明書から抜粋)

今回の解析の結果が、試料を提供したひとに直接利益となるような情報をもたらす可能性はほとんどありません。不飽和脂肪酸の代謝について、まったく魚を食べない方で、合成能も低いとわかった場合には、魚介類の摂取を増やすようにした方がいいかもしれませんが、その意義も現時点では明確ではありません。

さらに、まれに、偶然に重大な病気との関係が見つかることがあります。この時は、本人や家族や血縁者がその結果を知ることが有益であると判断され、大学院医学系研究科倫理委員会も同様に考えた場合に限り、担当者から本人や家族や血縁者に、その結果の説明を受けるかどうかについて問い合わせることがあります。

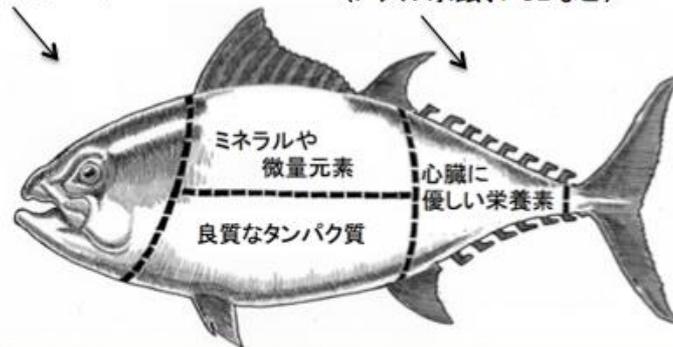
研究の成果は、今後医学が発展することに役立ちます。その結果、将来、病気の診断や予防、治療などがより効果的に行われるようになるかもしれません。

その一方で、遺伝子解析の結果によっては、就職・結婚・保険への加入などに関して、現時点では予測できないような不利益が生じる可能性がないとはいえません。そこで、遺伝カウンセリングの体制を準備していますので、ご利用下さい。

化学物質ばく露の健康影響について

不飽和脂肪酸
(EPA、DHA)

環境由来の化学物質
(メチル水銀、PCBなど)



魚介類には、健康に役立つと期待される栄養素が含まれている一方で、環境由来の化学物質も僅かながら蓄積しています。両者のバランスが重要と考えられます。

例として、メチル水銀の影響が懸念されることから、厚生労働省から妊娠中は一部の魚の摂取を控えるよう勧告が出されています。(詳細は厚生労働省から出されているパンフレットを参照下さい)。

資料(1)-4 児の性別で層別化した基本属性

	男児				女児				p
	n	平均値	標準偏差	%	n	平均値	標準偏差	%	
母親出産時年齢 (year)	602	30.5	5.3		592	30.1	5.2		0.250
妊娠前BMI (kg/m ²)	599	21.9	3.9		589	21.7	3.7		0.396
妊娠期間中の体重増 (kg)	600	10.1	5.9		588	588	10.2		0.780
出産順位 (初産)	581			38.4	578			37.4	0.722
分娩様式 (経膈)	602			82.6	592			82.8	0.923
在胎日数 (day)	602	273	11		589	275	10		0.001
出生体重 (g)	602	3088	447		592	2990	418		<0.0001
身長 (cm)	602	48.8	2.2		592	48.2	2.1		<0.0001
頭囲 (cm)	602	33.7	1.5		592	33.2	1.3		<0.0001
胸囲 (cm)	601	31.8	1.9		592	31.5	1.7		0.010
ponderal index (kg/m ³)	602	26.5	3.5		592	26.5	2.7		0.697
胎盤重量 (g)	594	567	116		588	549	126		0.012
アプガースコア (5分)	593	9.3	1.2		580	9.3	1		0.591
新生児合併症 (あり)	595			6.7	586			6.3	0.776
母親の喫煙習慣 (喫煙)	602			9.1	589			7.3	0.248
受動喫煙 (あり)	602			64.5	589			68.6	0.130
母親の飲酒習慣 (飲酒)	599			2.3	587			1.2	0.135
母親学歴 (13yr以上)	599			45.1	587			45.0	0.972
父親学歴 (13yr以上)	599			36.2	587			33.7	0.368
家庭の収入									
200万円未満	42			7.7	39			7.3	0.213
400万円未満	229			41.9	250			47.0	
600万円未満	158			28.9	131			24.6	
800万円未満	67			12.2	67			12.6	
1000万円未満	28			5.1	23			4.3	
1000万円以上	23			4.1	19			3.4	
ω3系PUFAサプリメント (使用)	599			2.3	587			2.6	0.808
母親の魚介類摂取量 (g/day)	543	36.7	30.5		540	34.5	37.0		0.090
母親毛髪総水銀 (μg/g)	553	2.04	1.25		539	1.99	1.33		0.374

統計解析はChi-square test または ANOVA によった。魚介類摂取量及び毛髪総水銀値は対数変換後に比較した。

資料(1)-5 曝露指標としての母親毛髪総水銀及び魚介類摂取量と産科学的指標

臍帯血	n	在胎日数 (days)		出生体重 (g)		身長 (cm)		頭囲 (cm)		胸囲 (cm)		ponderal index (kg/m ³)		
		P-value	p trend	P-value	p trend	P-value	p trend	P-value	p trend	P-value	p trend	P-value	p trend	
母親魚介類摂取量 (g/day)														
<18.5	280	0.44	0.29	3020	0.14	0.32	48.5	0.52	0.30	33.4	0.25	0.45	26.5	0.62
18.5-36.0	281		275.4	3078			48.6			33.4			26.6	
36.0-69.6	288		275.4	3100			48.7			33.6			26.9	
69.6<	279		274.3	3050			48.5			33.5			26.5	
母親毛髪総水銀 (μg/g)														
<1.21	274	0.53	0.79	3032	0.17	0.38	48.4	0.16	0.38	33.5	0.065	0.19	26.6	0.72
1.21-1.76	274		275.2	3095			48.8			33.6			26.5	
1.76-2.47	275		273.9	3044			48.5			33.5			26.6	
2.47<	274		274.6	3017			48.5			33.3			26.4	

資料(1)-6 母体血赤血球の脂肪酸指標と産科学的指標

母体血	n	在胎日数 P-value		出生体重 P-value		身長 (cm)		頭囲 (cm)		胸囲 (cm)		ponderal index (kg/m ³)							
		ANOVA	p trend	ANOVA	p trend	ANOVA	p trend	ANOVA	p trend	ANOVA	p trend	ANOVA	p trend						
飽和脂肪酸																			
<45.8	301	274.1	0.84	0.48	3007	0.071	0.011	48.5	0.99	0.88	33.4	0.62	0.16	31.6	0.29	0.069	26.3	0.033	0.004
45.5-46.5	302	274.1			3034			48.5			33.4			31.7			26.4		
46.5-47.2	302	274.8			3039			48.5			33.5			31.7			26.6		
47.2<	301	274.2			3097			48.6			33.5			31.8			27.0		
一価不飽和脂肪酸																			
<18.1	301	274.2	0.94	0.51	3053	0.42	0.84	48.4	0.13	0.60	33.4	0.76	0.72	31.7	0.27	0.62	26.9	0.19	0.60
18.1-18.7	302	274.6			3054			48.7			33.5			31.8			26.4		
18.7-19.3	302	274.3			3008			48.4			33.4			31.5			26.5		
19.3<	301	274.0			3061			48.7			33.5			31.8			26.5		
n-6多価不飽和脂肪酸																			
<23.3	301	274.1	0.11	0.42	3091	0.0099	<0.0001	48.6	0.16	0.39	33.5	0.27	0.31	31.8	0.15	0.41	26.9	0.058	0.61
23.3-24.4	302	375.6			3073			48.7			33.5			31.8			26.6		
24.4-25.4	302	274.0			3029			48.6			33.4			31.6			26.3		
25.4<	301	273.4			2983			48.3			33.3			31.5			26.3		
リノール酸 (LA)																			
<8.52	301	274.7	0.13	0.19	3091	0.027	0.012	48.7	0.028	0.002	33.5	0.24	0.24	31.8	0.36	0.19	26.8	0.50	0.93
8.52-9.14	302	275.4			3056			48.7			33.5			31.8			26.4		
9.14-9.82	302	273.8			3046			48.5			33.5			31.7			26.6		
9.82<	296	273.3			2986			48.2			33.3			31.6			26.5		
ジホモ-γ-リノレン酸 (DGLA)																			
<1.14	301	574.6	0.82	0.98	3040	0.12	0.73	48.5	0.63	0.93	33.6	0.47	0.33	31.7	0.49	0.49	26.7	0.060	0.44
1.14-1.28	302	274.2			3018			48.6			33.4			31.7			26.2		
1.28-1.44	302	274.6			3094			48.6			33.5			31.8			26.8		
1.44<	301	273.8			3024			48.4			33.4			31.7			26.5		
アラキドン酸 (ARA)																			
<10.9	301	274.5	0.60	0.88	3103	0.031	0.010	48.5	0.23	0.91	33.6	0.30	0.14	31.9	0.34	0.077	27.1	0.0020	0.003
10.9-11.6	302	274.1			3016			48.4			33.4			31.7			26.6		
11.6-12.3	302	274.9			3048			48.7			33.5			31.6			26.2		
12.3<	301	273.7			3009			48.5			33.4			30.6			26.3		

資料(1)-6 つづき

母体血	n	在胎日数		出生体重		身長		頭囲		胸囲		ponderal index	
		(days)	P-value ANOVA p trend	(g)	P-value ANOVA p trend	(cm)	P-value ANOVA p trend	(cm)	P-value ANOVA p trend	(cm)	P-value ANOVA p trend	(kg/m ³)	ANOVA p trend
n-3多価不飽和脂肪酸	301	273.0	0.12	3001	0.2	48.3	0.095	33.4	0.37	31.6	0.48	26.5	0.99
	302	274.8	0.42	3064	0.27	48.7	0.076	33.5	0.46	31.7	0.26	26.5	0.76
	302	274.5		3067		48.6		33.5		31.8		26.6	
	301	275.0		3042		48.6		33.4		31.7		26.6	
αリノレン酸 (ALA)	301	274.5	0.38	3054	0.16	48.6	0.059	33.5	0.36	31.8	0.31	26.5	0.42
	302	275.1	0.30	3086	0.30	48.7	0.059	33.6	0.51	31.8	0.40	26.8	0.88
	302	273.7		3022		48.4		33.4		31.7		26.5	
	301	273.9		3015		48.4		33.4		31.6		26.5	
エイコサペンタエン酸 (EPA)	301	273.9	0.45	2986	0.015	48.3	0.046	33.3	0.16	31.5	0.0052	26.5	0.48
	302	273.9	0.68	3030	0.008	48.5	0.01	33.4	0.055	31.6	0.02	26.4	0.48
	302	275.2		3091		48.7		33.6		32.0		26.7	
	301	274.2		3058		48.6		33.5		31.7		26.7	
ドコサペンタエン酸 (DPA)	301	272.8	0.024	2976	0.0040	48.2	0.0009	33.3	0.024	31.4	0.019	26.5	0.94
	302	274.0	0.19	3043	0.005	48.5	0.003	33.5	0.003	31.7	0.015	26.5	0.96
	302	275.3		3103		48.8		33.6		31.9		26.5	
	301	275.1		3053		48.6		33.5		31.8		26.7	
ドコサヘキサエン酸 (DHA)	301	273.0	0.14	3008	0.30	48.4	0.65	33.3	0.12	31.6	0.89	26.4	0.59
	302	274.7	0.35	3072	0.32	48.6	0.24	33.6	0.22	31.7	0.43	26.7	0.73
	302	274.7		3042		48.6		33.4		31.7		26.5	
	301	274.8		3054		48.6		33.5		31.7		26.7	
ω3 index	301	273.2	0.24	3001	0.19	48.3	0.067	33.3	0.19	31.6	0.39	26.6	0.98
	302	274.6	0.37	3067	0.29	48.7	0.085	33.5	0.37	31.8	0.28	26.5	0.72
	302	274.6		3068		48.7		33.5		31.8		26.6	
	301	274.9		3040		48.5		33.4		31.7		26.6	
DHA/ARA	301	273.7	0.14	2999	0.21	48.4	0.54	33.3	0.14	31.6	0.38	26.3	0.37
	302	273.4	0.40	3058	0.12	48.6	0.34	33.6	0.18	31.7	0.17	26.6	0.29
	302	275.4		3067		48.7		33.5		31.8		26.6	
	301	274.7		3051		48.5		33.5		31.7		26.8	

資料(1)-7 臍帯血赤血球の脂肪酸指標と産科学的指標

臍帯血	n	在胎日数		出生体重		身長		頭囲		胸囲		ponderal index	
		(days)	P-value ANOVA	(g)	P-value ANOVA	(cm)	P-value ANOVA	(cm)	P-value ANOVA	(cm)	P-value ANOVA	(kg/m ³)	P-value ANOVA
飽和脂肪酸													
<50.5	260	273.7	0.021	3041	0.43	48.6	0.90	33.4	0.065	31.8	0.86	26.5	0.77
50.5-51.2	261	274.7		3053	0.15	48.5		33.5		31.8		26.6	
51.2-52.2	261	275.7		3052		48.6		33.4		31.7		26.6	
52.2<	260	276.1		3098		48.7		33.7		31.8		26.8	
一価不飽和脂肪酸													
<14.6	260	277.3	<.0001	2999	0.021	48.4	0.20	33.4	0.91	31.6	0.12	24.5	0.25
14.6-15.2	261	275.9		3.66		48.7		33.5		31.8		24.5	
15.2-15.9	260	274.7		3113		48.7		33.5		31.9		26.9	
15.9<	261	272.3		3066		48.6		33.5		31.8		26.8	
n-6多価不飽和脂肪酸													
<24.4	260	276.3	0.015	3147	<.0001	48.8	0.0017	33.7	0.0035	31.9	0.068	27.1	0.11
24.4-25.3	261	275.0		3087		48.8		33.6		31.9		26.5	
25.3-26.3	261	275.2		3023		48.5		33.5		31.7		26.4	
26.3<	260	273.7		2982		48.2		33.3		31.6		26.6	
リノール酸 (LA)													
<3.83	260	276.0	0.030	3138	0.0004	48.8	0.10	33.7	0.10	32.0	0.013	27.0	0.036
3.83-4.17	261	275.3		3082		48.5		33.5		31.8		26.9	
4.17-4.56	261	275.3		3039		48.6		33.4		31.6		26.5	
4.56<	260	273.6		2985		48.4		33.4		31.6		26.3	
ジホモ-γ-リノレン酸 (DGLA)													
<2.13	260	275.2	0.25	3012	0.075	48.4	0.48	33.6	0.92	31.6	0.12	26.5	0.42
2.13-2.38	261	275.1		3054		48.6		33.4		31.7		26.7	
2.38-2.69	261	274.1		3070		48.7		33.5		31.8		26.6	
2.69<	260	275.7		3108		48.7		33.4		31.9		26.9	
アラキドン酸 (ARA)													
<14.7	260	276.4	0.0028	3144	<.0001	48.9	0.0003	33.7	0.0078	32.0	0.062	27.0	0.24
14.7-15.4	261	275.1		3078		48.8		33.5		31.8		26.5	
15.1-16.3	261	275.4		3046		48.6		33.4		31.7		26.5	
16.3<	260	273.3		2976		48.1		33.3		31.6		26.6	

資料(1)-7 つづき

脂帯血	n	在胎日数		出生体重		身長		頭囲		胸囲		ponderal index						
		(days)	P-value ANOVA p trend	(g)	P-value ANOVA p trend	(cm)	P-value ANOVA p trend	(cm)	P-value ANOVA p trend	(cm)	P-value ANOVA p trend	(kg/m ³)	P-value ANOVA p trend					
n-3多価不飽和脂肪酸																		
<7.16	260	272.3	<0.0001	3018	0.14	0.064	48.3	0.015	0.002	33.4	0.19	0.060	31.6	0.16	0.042	26.7	0.96	0.43
7.16-7.96	261	275.1		3047			48.6			33.5			31.7			26.6		
7.96-8.73	261	275.2		3084			48.7			33.5			31.9			26.6		
8.73<	260	277.6		3095			48.8			33.6			31.9			26.7		
αリノレン酸 (ALA)																		
<0.0008	260	173.6	0.012	3008	0.089	0.036	48.4	0.047	0.030	33.3	0.014	0.006	31.6	0.34	0.13	26.5	0.40	0.69
0.0008-0.022	261	274.9		3062			48.5			33.5			31.8			26.9		
0.022-0.052	261	275.5		3076			48.6			33.6			31.8			26.7		
0.052<	260	276.1		3098			48.9			33.7			31.9			26.5		
Eicosapentaenoic acid (EPA)																		
<0.21	260	274.7	0.74	3081	0.16	0.73	48.6	0.24	0.34	33.5	0.51	0.90	31.9	0.35	0.85	26.8	0.87	0.14
0.21-0.29	261	275.2		3068			48.6			33.5			31.8			26.7		
0.29-0.42	261	274.8		3011			48.4			33.4			31.6			26.6		
0.42<	260	275.5		3085			48.8			33.6			31.9			26.5		
Docosapentaenoic acid (DPA)																		
<0.60	260	272.5	<0.0001	3047	0.67	0.87	48.4	0.24	0.041	33.4	0.30	0.10	31.7	0.83	0.54	26.8	0.32	0.061
0.60-0.71	261	275.2		3074			48.6			33.5			31.8			26.8		
0.71-0.85	261	275.7		3043			48.7			33.5			31.8			26.3		
0.85<	260	276.8		3080			48.7			33.6			31.8			26.7		
Docosahexaenoic acid (DHA)																		
<6.29	260	172.1	<0.0001	2996	0.0022	0.003	48.2	0.0008	<0.0001	33.3	0.098	0.031	31.5	0.0034	0.005	26.6	0.96	0.89
6.29-6.87	261	274.7		3032			48.4			33.5			31.7			26.6		
6.87-7.49	261	276.0		3125			48.9			33.6			32.0			26.7		
7.49<	260	277.5		3090			48.8			33.6			31.9			26.7		
ω3 index																		
<6.54	260	272.5	<0.0001	3009	0.47	0.026	48.3	0.020	0.003	33.3	0.16	0.053	31.5	0.054	0.016	26.6	0.97	0.88
6.54-7.20	261	275.1		3044			48.5			33.5			31.7			26.6		
7.20-7.90	261	275.1		3100			48.8			33.5			31.9			26.7		
7.90<	260	277.5		3091			48.8			33.6			31.9			26.7		
DHA/ARA																		
<0.40	260	271.7	<0.0001	2973	<0.0001	<0.0001	48.1	<0.0001	<0.0001	33.3	0.0060	0.003	31.5	0.0025	<0.0001	26.6	0.50	0.96
0.40-0.45	261	275.1		3035			48.4			33.4			31.7			26.6		
0.45-0.50	261	275.7		3105			48.9			33.6			31.9			26.5		
0.50<	260	277.7		3131			48.9			33.7			32.0			26.9		

(2) 妊婦の脂肪酸摂取及び児への移行

女子栄養大学栄養学部基礎栄養学研究室
女子栄養大学栄養学部医化学研究室

川端輝江
香川靖雄

平成23～25年度累計予算額：20,626千円（うち、平成25年度予算額：2,587千円）
予算額は、間接経費を含む。

[要旨]

出生コホート調査より得られた母体血及び臍帯血の赤血球中脂肪酸分析を行い、n-6系及びn-3系不飽和脂肪酸（n-6PUFA及びn-3PUFA）の母親体内量を把握するとともに、母児間移行を明らかにすることを目的とした。その結果、第一に、n-6PUFAであるアラキドン酸（ARA）は、母体血に比べて臍帯血で高値を示すことが確認された。ARAは胎児期における細胞膜構築材料として重要であり、胎盤経由で積極的に児へ移行している可能性が示唆された。第二に、同一の脂肪酸に着目した場合、母体血と臍帯血の間には正の関連性が観察され、児の脂肪酸レベルを決定する上で、母親の血液中の脂肪酸レベルが重要であることが示された。第三に、母体血ドコサヘキサエン酸（DHA）が6.6%より高い場合には、臍帯血DHAは母体血DHAより低く、母体血DHAがこれより低い場合には臍帯血DHAは母体血より高かった。第四に、母体血及び臍帯血DHAの決定要因について検索すると、母親の年齢、毛髪水銀量、魚摂取量、母親のサプリメント摂取が高く、母親と父親の学歴が高い場合に、母体血赤血球中DHAは高く、妊娠初期及び中期において母親と父親が喫煙し、受動喫煙の頻度が高い場合に母体血赤血球中DHAは低いことが示された。臍帯血赤血球中DHAは、在胎日数、母親の体重増加量などに関連がみられた。

母体から胎児側への多価不飽和脂肪酸（PUFA）移行は胎盤による厳密な制御を受けることが示唆されたが、胎児のPUFA組成は母体血PUFA組成のレベルを反映していた。したがって、胎児に必要なとされる脂肪酸組成としては、母から児への移行が重要であることがあらためて確認された。一方で、DHAについて、母体血と臍帯血の転換ポイントである6.6%を、母体血赤血球中のDHA量の下限值と仮定するならば、本調査協力者の母親の約3/4は、児のDHAの需要をほぼ満たしていたことが示唆された。

[キーワード]

ベネフィット、n-3系多価不飽和脂肪酸、n-6系多価不飽和脂肪酸、母児間移行、臍帯血

1. はじめに

多価不飽和脂肪酸（PUFA）であるドコサヘキサエン酸（DHA）とアラキドン酸（ARA）は、細胞膜を構成する成分であり、胎児や乳幼児にとって必須の栄養素と考えられる。特に、n-3PUFAの一つであるDHAは胎児の成長や新生児の発達に有利に働くと期待されており、児の体内に蓄積されるDHA量は妊娠後期より急速に増加することが報告されている。

胎児や乳幼児は、母親からの胎盤を介した移行及び母乳の摂取によって、PUFAであるDHAやARAを獲得していることから、母親世代である若年女性の場合、DHAやARAの供給源となり得る魚摂取量

を高めることが大切と考えられる。しかし、魚にはメチル水銀やダイオキシン等の有害物質も含まれることから、若年女性にとっての適切な魚摂取量を知る必要がある。一方、胎児や乳幼児の体内では、リノール酸や α -リノレン酸からARAやDHAがそれぞれ合成されるが、近年、ゲノム解析により、DHAやARAの生成に関わる酵素活性の低い人が存在することが明らかとなり¹⁾、酵素活性の低い場合には神経発達にも悪影響が見られることが示されている²⁾。そこで、本サブテーマ2では、サブテーマ1で登録された母親のn-6PUFA及びn-3PUFAの体内量を把握するとともに、母親から児へのPUFA移行について検討し、さらにゲノム解析により酵素活性の評価に向けた試料の前処理と保管を実施する。

2. 研究開発目的

本研究では、サブテーマ1で採取された母体血及び臍帯血の赤血球中脂肪酸分析を行い、母親のn-6PUFA及びn-3PUFAの体内量を把握するとともに、脂肪酸の母児間移行を明らかにすることを目的とした。さらに、脂肪酸代謝酵素活性を評価するためのゲノム解析に向けて試料の処理と保管を行った。また、母乳中PUFA分析、授乳期間、人工乳の使用期間とその銘柄を把握し、その粉ミルクの脂肪酸含量から乳児のPUFA摂取量についても推定することとした。以上の解析は、魚摂取のリスクとベネフィット研究において、主にベネフィットに関わる指標の解析に相当する。その上で、DHAなどの栄養疫学的なアプローチとして、母体血及び臍帯血中のn-6PUFA及びn-3PUFA量を決定する要因について探索的な解析を実施し、栄養学的知見の集積を目指した。

3. 研究開発方法

母親の脂肪酸摂取量を推定するとともに、母親から児への脂肪酸移行を正確に測定するため、サブテーマ1より母体血（5ml以下、妊娠中期の28週頃）及び臍帯血の赤血球を用いて脂質を抽出し、ガスクロマトグラフィーにより脂肪酸分析を実施した。臍帯血の試料については、エコチル調査で優先的に活用されるため、余剰の臍帯血がある場合にのみ本研究で分析に供した。前章でも記載されているが、赤血球に含まれるARA及びDHAは凍結保管が困難な試料であり、試料採取、保管、分析機関（＝女子栄養大学）までの輸送、抽出までの保管の時間を限りなく短縮して化学分析を実施した。具体的には、週2回、定期的に冷蔵宅配便で全血試料を受け取り、そのまま脂肪酸の抽出作業を行った。全血から赤血球を分離後の血漿についても保管を行ったが、食事の栄養を受けることから、長期的なDHAレベルを推定する上では赤血球を用いることとし、血漿の活用は今後の課題とした（血漿試料の場合は長期の凍結保管が可能と期待される）。

疫学調査では多数検体を迅速に処理し分析を行う必要があるため、あらたに迅速化脂肪酸抽出法を検討し採用した。母体血及び臍帯血赤血球中脂肪酸の組成分析方法を以下に示す。

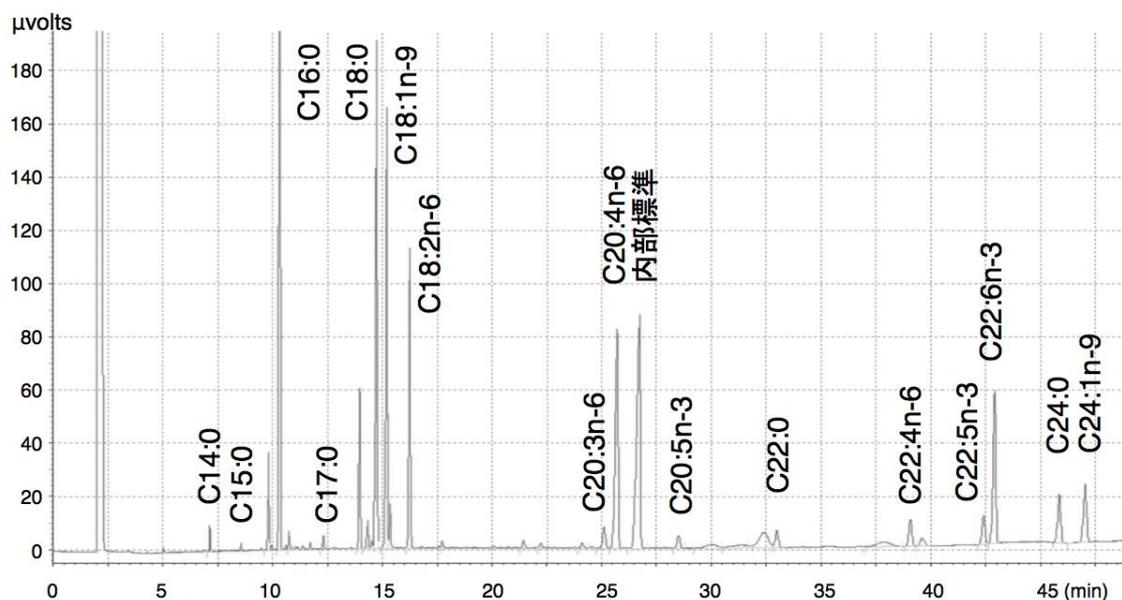
（1） 全血の前処理

- ・ 母体血及び臍帯血の全血血液試料は、受領後速やかに前処理に供した。
- ・ 全血を転倒混和し、3,000 rpm (1,600xg)、4℃にて10分間遠心処理し、血漿、パフィーコート及び赤血球に分離した。
- ・ 血漿とパフィーコートを除去し、赤血球は生理的食塩水を用いて3回、洗浄と遠心処理を繰り返した。

- ・ 抗酸化剤としてBHTを一滴添加し、脂質抽出用とした。

(2) 脂質の抽出とメチルエステル化

- ・ 脂質抽出はRose and Oklanderら³⁾の方法に従った。
- ・ 赤血球のパックドセル0.25 mlを分取した。
- ・ 脂肪酸内部標準物質を添加した。
- ・ 0.1 mM EDTA-2Na水溶液0.25 mlを加え混和後、15分間水中で放置した。
- ・ 0.002% BHT添加のイソプロピルアルコール2.75 mlを混和しながらゆっくり加え、1時間水中で放置後、さらにクロロホルム1.75 mlを添加し、1時間水中で放置した。
- ・ ろ過後に有機溶媒層を窒素乾固した。
- ・ クロロホルム-メタノール2:1混合液2 mlで溶媒交換を行った。
- ・ 0.9% KCl 0.5 mlで洗浄後、1600xg、5分間遠心分離を行い、下層を採取し脂質画分を得た。
- ・ 脂質画分について、3% 塩酸メタノール 5 mlで100℃、1時間メチルエステル化を行った。
- ・ メチルエステル化試料をヘキサン抽出し分析用検体とした。この誘導体は必要に応じてガスクロマトグラフィー分析まで冷凍保存した。



図(2)-1 ガスクロマトグラフィーによる分析例

(3) ガスクロマトグラフィー条件

- ・ ガスクロマトグラフィー分析はOhtaら⁴⁾の方法によった。
- ・ ガスクロマトグラフィー (GC-4000、GL-サイエンス、東京) 及びキャピラリーカラムDB-225 (ID 0.25 mm 30 m、J&W Scientific Co., Inc.) により分離した。
- ・ キャリアガスはヘリウムガス1 ml/分と、注入口温度は250℃、検出器はFIDを用い、温度は250℃とした。
- ・ 水素炎イオン化検出器を用いた。

- ・得られたクロマトグラフは、EZChrom Elite ver. 3.1.7J(GL-サイエンス)によって解析した。
- ・赤血球中脂肪酸は、総脂肪酸量に対する百分率(%)を求めて解析に用いた。

(4) 母乳について

- ・母乳試料は採取医療機関、輸送、受領後の保管を全て凍結保管とした。
- ・母乳を解凍後、内部標準物質、トルエンを添加混合後、3%塩酸メタノールを加え同様にメチルエステル化を実施し、ヘキサン抽出後に窒素乾固し、分析用試料とした。

4. 結果及び考察

これまでに母児ペア1084組に対して、血液赤血球中脂肪酸組成分析が終了しデータベース化を行った。赤血球中脂肪酸組成について、母体血と臍帯血の平均値などの結果を表(2)-1に、ヒストグラム及び平均値(標準偏差)の棒グラフを図(2)-2-1~3に示した。

炭素数20以上かつ二重結合3個以上のPUFAは生体膜を主に構成することから、長鎖PUFA(LCPUFA)と呼び分けることが多い。本研究において、母体血と臍帯血の両者の脂肪酸組成を比較したところ、母体血に比べて、臍帯血での総PUFAは有意に低かったものの、LCPUFAは逆に有意に高いことが示された。これは、LCPUFAの中でも、n-6LCPUFAであるジホモγリノレン酸(DGLA、20:3n-6)、アラキドン酸(ARA、20:4n-6)、ドコサテトラエン酸(DTA、22:4n-6)の臍帯血赤血球中割合が高かったためであった。特に、臍帯血赤血球中のARAは母体血が11.6%であるのに対して、臍帯血では15.4%と、約4%もの差が認められた。このことから、n-6LCPUFA、特にARAは、胎児期における細胞膜構築材料として重要であり、胎盤経由で積極的に児へ移行している可能性が示唆された。一方、LCPUFAには属さない炭素数18の脂肪酸であるリノール酸(LA、18:2n-6)は、母体血が9.2%であるのに対して、臍帯血では4.2%と、約5%減少しており、ARA等のn-6LCPUFAが増えた分、LAの減少が生じた可能性が考えられた。

エイコサペンタエン酸(EPA、20:5n-3)、ドコサペンタエン酸(DPA、22:5n-3)、及びドコサヘキサエン酸(DHA、22:6n-3)などのn-3LCPUFAは、母体血に比べて臍帯血で低値を示した。胎児期及び新生児期に必須の栄養素と考えられているDHAにおいても、母体血7.4%であるのに対して、臍帯血では6.9%であり、わずかながら臍帯血の割合が下回った。DHAは生体膜や脳神経細胞を構成する成分であり、胎児期から乳幼児期の児の脳や網膜等に急速に蓄積されることが知られている⁵⁾。海外のこれまでの報告では、本研究とは逆に、母体血に比べて臍帯血のDHAは高いケースが散見されてきた(表(2)-2)。魚を多食する食習慣を有していない集団では、母体血及び臍帯血赤血球中のDHAレベルは、それぞれ3~4%及び4~5%であり、本研究で観察された日本人のレベルの7.4%及び6.9%と比較してもかなり低い。そして、我が国の一般の妊娠女性のレベルは、海外におけるDHA介入研究の介入群の数値に近いとも考えられた。参考までに、米国カンザス州で行われた介入研究の結果を見てみると、対照群の臍帯血DHAレベルは5.9%であるのに対し、1日当たり600 mgのDHAサプリメントで介入した群で臍帯血のDHAレベルは7.3%であり、1.4%の増加であった。表(2)-2の中で魚介類を多食している集団に関するデータは、唯一、タンザニアのビクトリア湖周辺に居住し、淡水魚を多食している集団に関する報告であり、母体血赤血球中DHAは7.2%、臍帯血6.4%とされている。臍帯血のレベルは母体血より低値を示し、我々のデータと一致していた。我々の対象者も、

表(2)-1 母体血及び臍帯血赤血球中の脂肪酸組成 (%)

		平均	(標準偏差)	中央値	P10	P90	P (母体血×臍帯血)	
SFA	母体血	46.6	(1.5)	46.4	45.1	48.3	<0.0001	
	臍帯血	51.5	(1.9)	51.2	49.6	53.5		
MUFA	母体血	18.7	(0.9)	18.7	17.6	19.8	<0.0001	
	臍帯血	15.3	(1.1)	15.2	14.0	16.6		
PUFA	母体血	34.7	(1.5)	34.8	33.2	36.2	<0.0001	
	臍帯血	33.2	(1.9)	33.5	31.3	35.2		
LCPUFA	母体血	25.0	(1.6)	25.2	23.2	26.7	<0.0001	
	臍帯血	28.8	(1.9)	29.0	26.7	30.7		
n-6PUFA	母体血	24.3	(1.6)	24.4	22.2	26.4	<0.0001	
	臍帯血	25.2	(1.7)	25.3	23.2	27.1		
n-6LCPUFA	母体血	14.8	(1.4)	14.8	13.0	16.6	<0.0001	
	臍帯血	20.8	(1.6)	20.9	18.7	22.6		
18:2n-6	LA	母体血	9.2	(1.0)	9.1	8.1	10.6	<0.0001
		臍帯血	4.2	(0.6)	4.2	3.5	4.9	
20:3n-6	DGLA	母体血	1.3	(0.2)	1.3	1.0	1.6	<0.0001
		臍帯血	2.4	(0.4)	2.4	1.9	3.1	
20:4n-6	ARA	母体血	11.6	(1.1)	11.6	10.2	12.9	<0.0001
		臍帯血	15.4	(1.4)	15.5	13.7	17.0	
22:4n-6	DTA	母体血	2.0	(0.4)	1.9	1.4	2.5	<0.0001
		臍帯血	2.9	(0.4)	2.9	2.4	3.4	
n-3PUFA		母体血	10.4	(1.6)	10.3	8.5	12.5	<0.0001
		臍帯血	8.0	(1.3)	8.0	6.5	9.7	
n-3LCPUFA		母体血	10.2	(1.6)	10.1	8.3	12.2	<0.0001
		臍帯血	8.0	(1.3)	7.9	6.5	9.7	
20:5n-3	EPA	母体血	0.8	(0.4)	0.7	0.4	1.4	<0.0001
		臍帯血	0.4	(0.3)	0.3	0.1	0.6	
22:5n-3	DPA	母体血	1.9	(0.3)	1.9	1.6	2.3	<0.0001
		臍帯血	0.7	(0.2)	0.7	0.5	1.0	
22:6n-3	DHA	母体血	7.4	(1.1)	7.4	6.1	8.7	<0.0001
		臍帯血	6.9	(1.0)	6.9	5.7	8.1	
w3インデックス		母体血	8.3	(1.4)	8.2	6.6	10.0	<0.0001
		臍帯血	7.3	(1.1)	7.2	5.9	8.7	
EPA/ARA		母体血	0.07	(0.04)	0.06	0.03	0.13	<0.0001
		臍帯血	0.02	(0.02)	0.02	0.01	0.04	
DHA/ARA		母体血	0.65	(0.12)	0.64	0.50	0.81	<0.0001
		臍帯血	0.45	(0.08)	0.45	0.36	0.55	

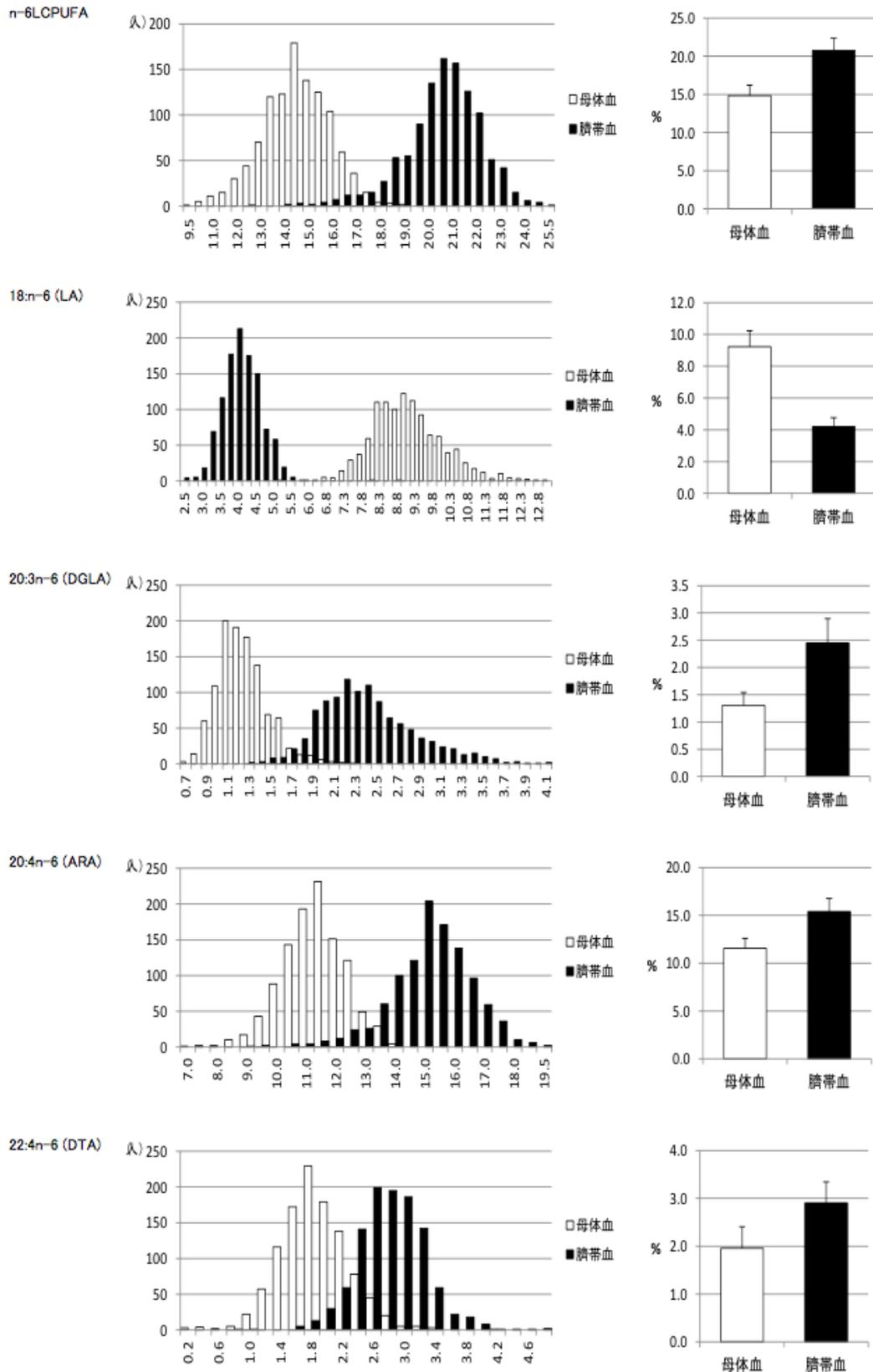
母体血 n=1084, 臍帯 n=1084

略語: SFA, 飽和脂肪酸; MUFA, 一価不飽和脂肪酸; PUFA, 多価不飽和脂肪酸; LCPUFA, 長鎖多価不飽和脂肪酸; LA, リノール酸; DGLA, ジホモ-γ-リノレン酸; ARA, アラキドン酸; DTA, ドコサテトラエン酸; EPA, エイコサペンタエン酸; DPA, ドコサペンタエン酸; DHA, ドコサヘキサエン酸

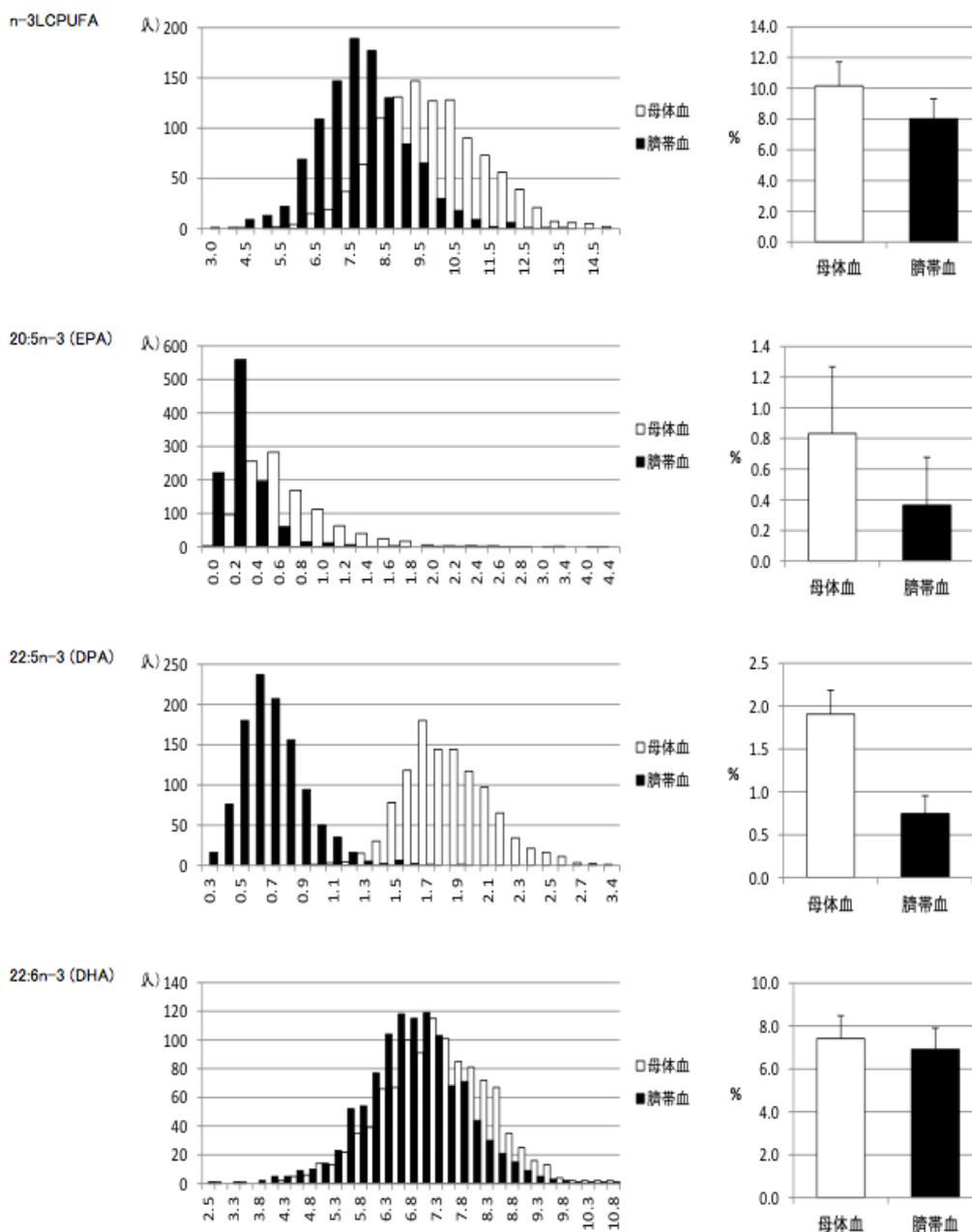
ω3インデックス: EPA+DHA

P10, 10パーセントイル値; P90, 90パーセントイル値

有意差検定は、対応のあるt-検定で行った(但し、EPA及びEPA/ARAについては、Wilcoxonの符号付順位検定で行った)。



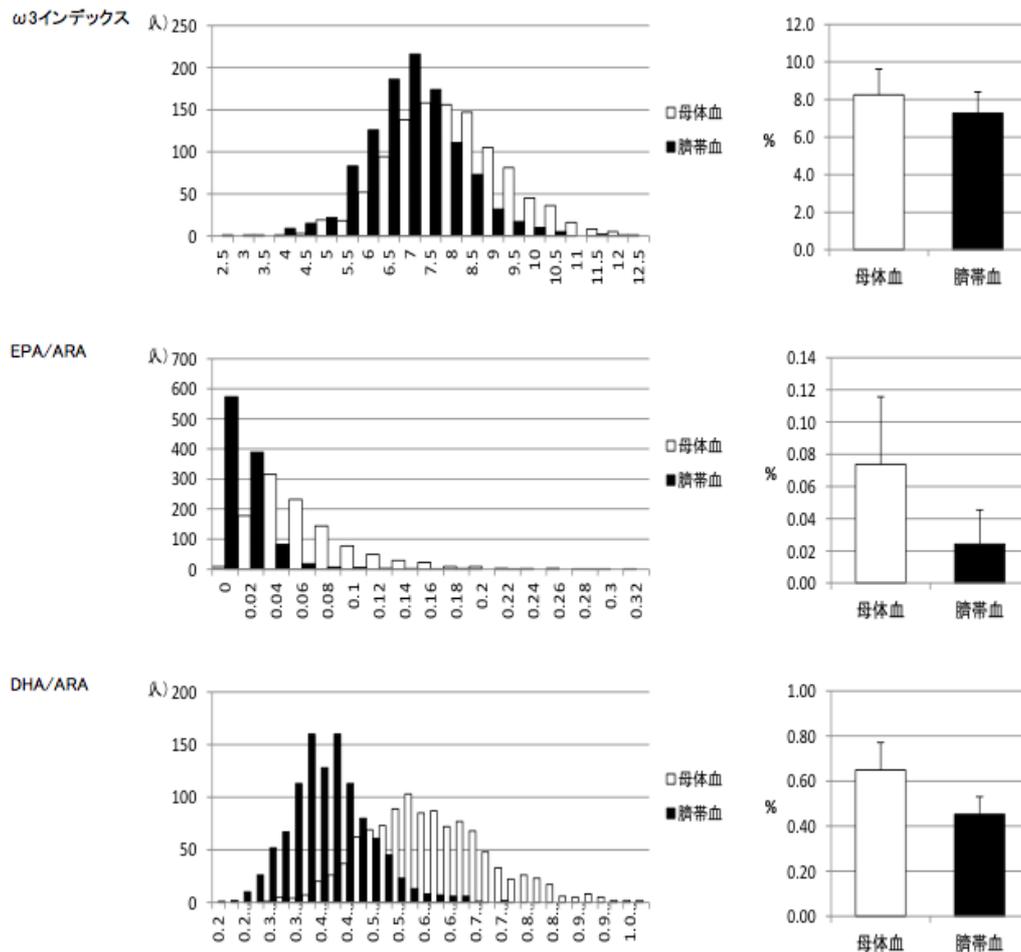
図(2)-2-1 母体血と臍帯血赤血球の脂肪酸 (n-6系脂肪酸)



図(2)-2-2 母体血と臍帯血赤血球の脂肪酸 (n-3系脂肪酸)

宮城県沿岸部に在住していることから、日常より魚を多食している可能性が高い。以上より、日常より魚からDHA供給を受け、母体血赤血球中DHAの高い集団では、臍帯血DHAが母体血より下回ることが明らかとなった。

なお、本研究対象者の母体血赤血球中 ω 3インデックスについては8.3%であった。Harrisら⁶⁾は、突然死、虚血性心疾患のリスクを回避する値として、赤血球中 ω 3インデックスが8%以上であることを推奨している。心臓保護の観点からも、本研究の対象者の血液中EPA・DHA組成は良好であることと示唆された。



図(2)-2-3 母体血と臍帯血赤血球の脂肪酸（ ω 3インデックス、EPA/ARA、DHA/ARA）

母体血及び臍帯血について、それぞれの脂肪酸組成間の相関係数を表(2)-3-1及び表(2)-3-2に示した。母体血赤血球中の脂肪酸について、n-6PUFAに含まれる脂肪酸は、LCPUFAであるARAとDTA間、DGLAとDTA間に有意の正相関が認められた。一方、LAとARA間、及びLAとDTA間には有意の逆相関が認められた。細胞膜の主成分であるARAはその前駆体であるLAとは逆の関係にあり、つまり、食事由来のARAが多いとLAとの置き換わりが起こることが示唆された。母体血赤血球中のn-3PUFAにおいては、LCPUFA間（EPA、DPA、DHA）のすべてに、相関係数0.6以上の強い正相関が見られた。さらに、LAを含むn-6PUFAとn-3LCPUFA間には、弱いながらも逆相関が認められ、EPAやDHAの摂取量が多く、母体血赤血球中組成が高くなると、代わりにLAやARAなどのn-6PUFAの減少が引き起こされることが示唆された。

臍帯血の脂肪酸においても母体血とほぼ同様の傾向が観察されたが（表(2)-3-2）、臍帯血においてはn-6PUFAのLAとEPA、DPA、及びEPA/ARAとは正相関であった。また、n-6LCPUFAのDGLAとDTA間には逆相関が認められた。しかしながら、母体血と同様に、細胞膜の主成分であるARAとその前駆体のLAとは逆相関を示し、n-6PUFAとn-3LCPUFA間にも多くの脂肪酸で逆相関の関連性が観察された。

EPAやDHAの摂取量が多く、血液中EPA及びDHA組成が高い場合、n-6LCPUFAであるARAが相対的に低い傾向を示すことから、EPA/ARA、DHA/ARAなどのn-3/n-6の比として検討することでより明瞭な

表(2)-2 母体血および臍帯血間の赤血球脂肪酸組成(先行研究)

	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サプリア介入(600 mg/day)
本研究	1436/1115	7.4	6.9	

Ruyle E, et al, Proc Natl Acad Sci USA, 87:7902-7906, 1990.

Vlaardingerbroek H, Hornstra G, Prostaglandins, Leukot Essent Fatty Acids, 71:363-374, 2004.

Courville AB, et al, Nutr Res, 29:151-155, 2009.

Kuipers RS, et al, Prostaglandins, Leukot Essent Fatty Acids, 85:387-397, 2011.

Carlson SE, et al, Am J Clin Nutr, 97:808-15, 2013.

結果が導き出せる可能性が考えられた。

次に、母体血赤血球と臍帯血赤血球の脂肪酸組成間の関連性を、表(2)-4及び図(2)-3-1~2にまとめた。同一の脂肪酸に着目した場合、母体血と臍帯血の間には正の関連性が観察された。母体血(妊娠24~30週頃)と臍帯血(分娩時)では採取時期に時間的に差があるものの、両者の間には高い関連性があることが示された。この結果は胎盤を介した脂肪酸の母児間移行を示す有力な根拠と考えられた。母体血と臍帯血の間で特に大きな正の関連性が観察された指標は、EPA/ARA及びDHA/ARAであった。それらの相関係数はそれぞれ0.586及び0.555であった。一方で、最も大きな負の関連性が観察された指標は、母体血DHA/ARAと臍帯血n-6LCPUFAであり、その相関係数は-0.463であった。

表(2)-1に示したように、母体血及び臍帯血赤血球中脂肪酸組成の平均値は、特にLAとARAにおいて母体血と臍帯血との間に量的な違いが観察され、母から児への脂肪酸移行においては、胎盤での調節が厳密に行われていることが示唆された。その一方で、LA及びARAにおいても母体血と臍帯血の間には統計学的に有意な正相関が認められており、その時の同一の脂肪酸間の相関係数は0.3から0.6の範囲であり、一部でやや低めであったと思われた。以上から、母親の血液中の脂肪酸レベルは児の臍帯血PUFAレベルに反映し、児の脂肪酸レベルを決定する上で母親の血液中の脂肪酸レベルがやはり重要な要因であることが確認されたが、ただし、胎盤における輸送、胎児体内での脂肪酸合成など、他にも臍帯血PUFAを決定するためのいくつかの要因が存在する可能性が示唆された。

母体血赤血球と臍帯血赤血球間におけるDHAの散布図(図(2)-3-2)について、図中の破線は $y=x$ を表しており、破線より下側に来るデータは、DHAレベルが母体血>臍帯血となることを示す。

表(2)-3-1 母体血における脂肪酸組成間の相関係数

	n-6	18:2n-6 (LA)	20:3n-6 (DGLA)	20:4n-6 (ARA)	22:4n-6 (DTA)	n-3 LCPUFA	Log (Log EPA)	20:5n-3 (DPA)	22:5n-3 (DHA)	22:6n-3 (DHA)	ω3 インデックス	Log EPA/ARA	DHA/ARA
n-6LCPUFA	1.00	---	+++	+++	+++	---	---	---	---	---	---	---	---
18:2n-6 (LA)	-0.12	1.00	+++	---	--	---	---	---	---	---	---	---	---
20:3n-6 (DGLA)	0.25	0.20	1.00	ns	+++	---	---	---	---	---	---	---	---
20:4n-6 (ARA)	0.94	-0.18	0.01	1.00	+++	---	---	---	---	---	---	---	---
22:4n-6 (DTA)	0.79	-0.08	0.22	0.58	1.00	---	---	---	---	---	---	---	---
n-3LCPUFA	-0.42	-0.32	-0.33	-0.28	-0.47	1.00	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Log 20:5n-3 (Log EPA)	-0.51	-0.18	-0.30	-0.38	-0.53	0.83	1.00	+++	+++	+++	+++	+++	+++
22:5n-3 (DPA)	-0.33	-0.18	-0.16	-0.27	-0.32	0.76	0.66	1.00	+++	+++	+++	+++	+++
22:6n-3 (DHA)	-0.34	-0.35	-0.33	-0.20	-0.41	0.95	0.66	0.61	1.00	1.00	+++	+++	+++
ω3インデックス	-0.41	-0.33	-0.35	-0.27	-0.47	0.99	0.82	0.67	0.97	0.97	1.00	+++	+++
Log EPA/ARA	-0.64	-0.14	-0.28	-0.53	-0.59	0.81	0.99	0.65	0.64	0.64	0.80	1.00	+++
DHA/ARA	-0.72	-0.19	-0.27	-0.64	-0.60	0.88	0.70	0.62	0.88	0.88	0.88	0.76	1.00

母体血 n=1084

略語：LCPUFA, 長鎖多価不飽和脂肪酸； LA, リノール酸； DGLA, ジホモγ-リノレン酸； ARA, アラキドン酸； DTA, ドコサペンタエン酸； EPA, エイコサペンタエン酸； DPA, ドコサペンタエン酸； DHA, ドコサヘキサエン酸

ω3インデックス：EPA+DHA

+マーカーは正相関（+++p<0.001）、-マーカーは逆相関（-p<0.01、---p<0.001）、ns;有意差なし

表(2)-3-2 臍帯血における脂肪酸組成間の相関係数

	n-6		18:2n-6		20:3n-6		20:4n-6		22:4n-6		22:5n-3		22:6n-3		ω3		DHA/ARA	
	LCPUFA	(LA)	(DGLA)	(ARA)	(ARA)	(DTA)	LCPUFA	(Log EPA)	(DPA)	(DHA)	インデックス	Log EPA/ARA						
n-6LCPUFA	1.00	--	+++	+++	+++	+++	---	---	---	---	ns	---	---	---	---	---	---	---
18:2n-6 (LA)	-0.10	1.00	+++	---	---	---	---	+++	+++	---	---	---	---	---	---	---	---	---
20:3n-6 (DGLA)	0.23	0.34	1.00	ns	---	---	---	ns	ns	---	---	---	---	---	---	---	---	---
20:4n-6 (ARA)	0.94	-0.17	0.00	1.00	+++	+++	---	---	---	---	ns	---	---	---	---	---	---	---
22:4n-6 (DTA)	0.54	-0.18	-0.16	0.37	1.00	1.00	ns	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
n-3LCPUFA	-0.13	-0.12	-0.09	-0.11	-0.06	-0.06	1.00	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Log 20:5n-3 (Log EPA)	-0.25	0.15	0.05	-0.21	-0.31	-0.31	0.61	1.00	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
22:5n-3 (DPA)	-0.32	0.17	-0.03	-0.32	-0.16	-0.16	0.80	0.64	1.00	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
22:6n-3 (DHA)	-0.04	-0.21	-0.12	-0.02	0.03	0.03	0.96	0.42	0.67	1.00	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
ω3インデックス	-0.09	-0.16	-0.10	-0.06	-0.04	-0.04	0.99	0.58	0.72	0.97	1.00	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Log EPA/ARA	-0.37	0.17	0.05	-0.34	-0.35	-0.35	0.60	0.99	0.66	0.40	0.57	1.00	+++	+++	+++	+++	+++	+++
DHA/ARA	-0.50	-0.09	-0.10	-0.52	-0.16	-0.16	0.87	0.46	0.74	0.86	0.85	1.00	+++	+++	+++	+++	+++	+++

臍帯血 n=1084

略語：LCPUFA, 長鎖多価不飽和脂肪酸； LA, リノール酸； DGLA, ジホモγ-リノレン酸； ARA, アラキドン酸； DTA, ドコサトラエン酸； EPA, エイコサペンタエン酸； DPA, ドコサペンタエン酸； DHA, ドコサヘキサエン酸

ω3インデックス：EPA+DHA

+マーカーは正相関（+++p<0.001）、-マーカーは逆相関（--p<0.01、---p<0.001）、ns:有意差なし

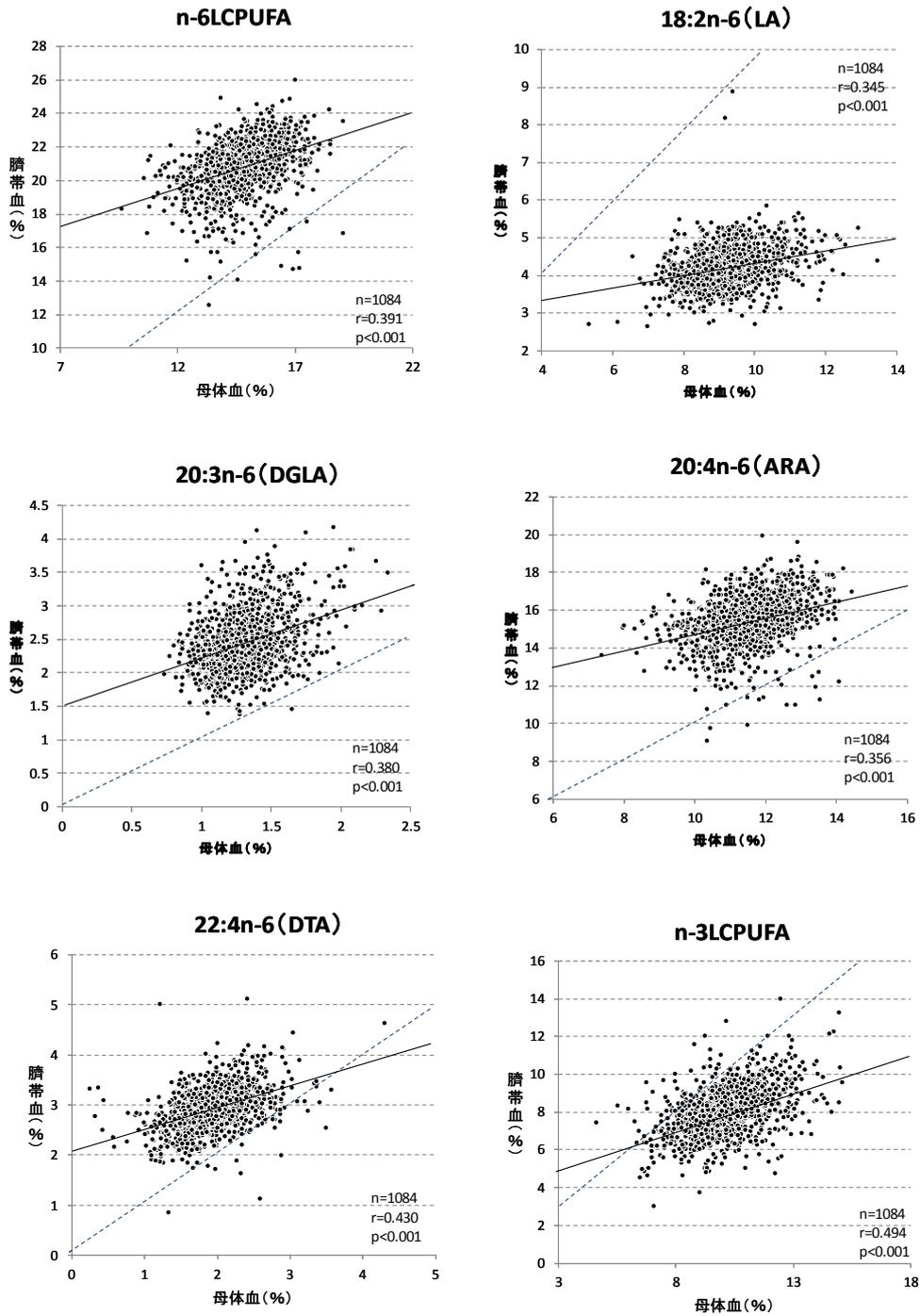
表(2)-4 母体血と臍帯血間の相関係数

母体血													
	n-6LCPUFA	18:2n-6 (LA)	20:3n-6 (DGLA)	20:4n-6 (ARA)	22:4n-6 (DTA)	n-3 LCPUFA	20:5n-3 (Log EPA)	22:5n-3 (DPA)	22:6n-3 (DHA)	ω^3 イソプレノ酸	Log EPA/ARA	Log DHA/ARA	
臍帯血													
n-6LCPUFA	0.391 ***	0.149 ***	0.207 ***	0.328 ***	0.343 ***	-0.422 ***	-0.390 ***	-0.333 ***	-0.390 ***	-0.416 ***	-0.417 ***	-0.463 ***	
18:2n-6 (LA)	-0.317 ***	0.345 ***	0.066 *	-0.324 ***	-0.265 ***	0.089 **	0.158 ***	0.163 ***	0.036 ns	0.069 *	0.202 ***	0.180 ***	
20:3n-6 (DGLA)	-0.118 ***	0.215 ***	0.380 ***	-0.200 ***	-0.101 ***	-0.092 **	-0.020 ns	0.004 ns	-0.125 ***	-0.106 ***	0.017 ns	-0.007 ns	
20:4n-6 (ARA)	0.379 ***	0.070 *	0.085 **	0.356 ***	0.302 ***	-0.354 ***	-0.343 ***	-0.316 ***	-0.312 ***	-0.341 ***	-0.378 ***	-0.413 ***	
22:4n-6 (DTA)	0.389 ***	0.111 ***	0.111 ***	0.309 ***	0.430 ***	-0.365 ***	-0.354 ***	-0.250 ***	-0.341 ***	-0.368 ***	-0.381 ***	-0.419 ***	
n-3LCPUFA	-0.336 ***	-0.278 ***	-0.209 ***	-0.262 ***	-0.326 ***	0.494 ***	0.442 ***	0.345 ***	0.475 ***	0.496 ***	0.453 ***	0.497 ***	
Log 20:5n-3 (Log EPA)	-0.408 ***	-0.162 ***	-0.222 ***	-0.318 ***	-0.413 ***	0.526 ***	0.545 ***	0.405 ***	0.483 ***	0.520 ***	0.557 ***	0.529 ***	
22:5n-3 (DPA)	-0.458 ***	-0.191 ***	-0.222 ***	-0.383 ***	-0.416 ***	0.579 ***	0.593 ***	0.520 ***	0.490 ***	0.558 ***	0.613 ***	0.573 ***	
22:6n-3 (DHA)	-0.258 ***	-0.271 ***	-0.182 ***	-0.195 ***	-0.254 ***	0.403 ***	0.335 ***	0.247 ***	0.410 ***	0.412 ***	0.343 ***	0.411 ***	
ω^3 インデックス	-0.299 ***	-0.282 ***	-0.197 ***	-0.228 ***	-0.295 ***	0.456 ***	0.395 ***	0.297 ***	0.451 ***	0.463 ***	0.403 ***	0.461 ***	
Log EPA/ARA	-0.443 ***	-0.166 ***	-0.226 ***	-0.353 ***	-0.437 ***	0.553 ***	0.570 ***	0.432 ***	0.506 ***	0.546 ***	0.586 ***	0.564 ***	
DHA/ARA	-0.411 ***	-0.260 ***	-0.197 ***	-0.345 ***	-0.370 ***	0.519 ***	0.457 ***	0.369 ***	0.501 ***	0.520 ***	0.481 ***	0.555 ***	

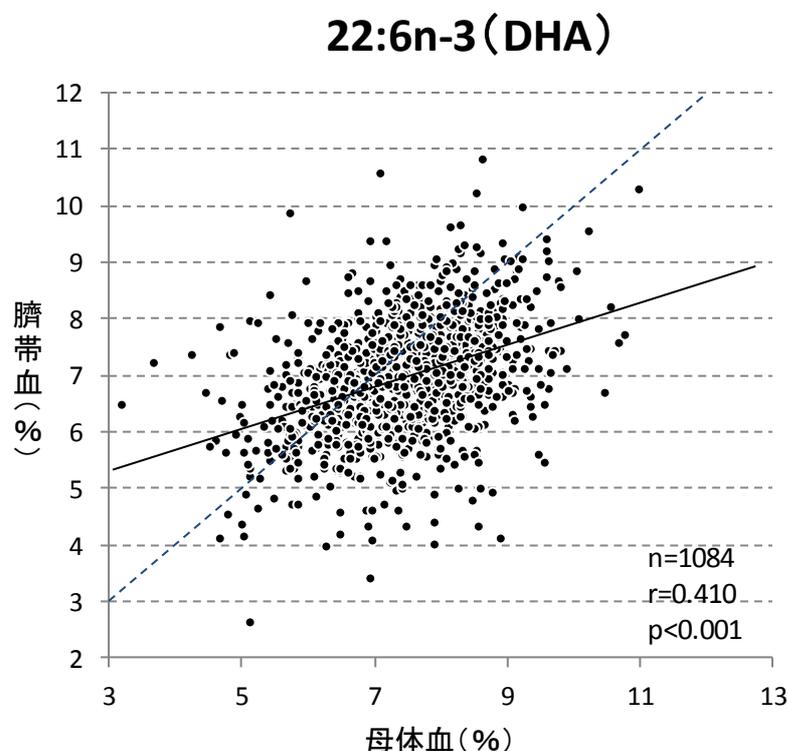
母体血 n=1084、臍帯血n=1084

略語:LCPUFA, 長鎖多価不飽和脂肪酸; LA, リノール酸; DGLA, ジホモ- γ -リノレン酸; ARA, アラキドン酸; DTA, ドコサテトラエン酸; EPA, エイコサペンタエン酸; DPA, ドコサペンタエン酸; DHA, ドコサヘキサエン酸 ω^3 インデックス: EPA+DHA

*p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001 ns;有意差なし



図(2)-3-1 母体血と臍帯血赤血球脂肪酸間の相関関係。実線は母体血と臍帯血間の回帰直線を示し、点線は $y=x$ を示す。



図(2)-3-2 母体血と臍帯血赤血球脂肪酸間の相関(DHA)。実線は母体血と臍帯血間の回帰直線を示し、点線は $y=x$ を示す。

一方で、実線は両者の回帰直線を示す。DHAでは破線と実線は6.6%の位置でクロスし、母体血DHAがこの転換ポイントより高い場合には、臍帯血DHAは全体として母体血DHAより低く、母体血DHAがこの転換ポイントより低い場合には臍帯血DHAは母体血より高いことを示す。仮に胎児に有用な栄養素なら、胎盤を介した臍帯血側への能動輸送が積極的に起こると期待される。実際に、ARAでは臍帯血側のレベルが母体血側のレベルを常に上回る現象が確認された(図(2)-2-1)。以上から、日本人妊娠女性のDHA摂取の必要量を考察すると、赤血球のレベルで6.6%が一つの候補となることが示唆された。そして、本研究では、3/4以上の妊娠女性でその必要量のDHAがすでに供給されていることも示された。

我々の結果とほぼ同様に、タンザニアの妊娠女性を調査した論文でも、母体血と臍帯血DHAの転換ポイントは約6%であるとしている。しかしながら、彼らは、母乳栄養で育児をする場合、3ヵ月後の母親の赤血球中DHAを維持するための、出産時母体血赤血球中DHA組成は8%必要であると報告している⁷⁾。従って、赤血球レベルの下限値として6.6%を推奨すべきか否かについては、さらに慎重な検討が必要と考えられた。

母体血及び臍帯血赤血球の脂肪酸濃度を決定する要因について検討を行った。母体血赤血球中ARA、DHA、DHA/ARAを目的変数とし、父母側の環境要因項目(母親の年齢、BMI、出産歴、魚摂取量、飲酒、父母の喫煙、学歴、収入)を説明変数としてモデルのあてはめを行った。また、臍帯血赤血球中ARA、DHA、DHA/ARAの場合には、父母側の環境要因項目に加え、母体血赤血球中のARA、DHA、DHA/ARAをそれぞれ説明変数としてモデルのあてはめを行った。モデルに加える説明変数の

選択方法は、変数追加及び除去の基準値を $p=0.25$ として、ステップワイズ変数増減法を用いた。その結果を、母体血および臍帯血についてそれぞれ表(2)-5及び表(2)-6に示した。単変量での検討結果は、母体血について資料(2)-1に、臍帯血について資料(2)-2に添付した。

まず、母体血赤血球中のARA、DHA、及びDHA/ARAのレベルに影響を与える要因について検討を実施した(表(2)-5)。その結果、母体血ARAについては、標準 β が大きい順に記すと、母親魚摂取量、母親の年齢、及び妊娠中期における父親の喫煙が負に関連し、及び母親の妊娠前BMIが正に相関した。母体血DHAについては、母親の魚摂取量、母親の年齢、及び母親の学歴が正に相関した。DHA/ARAについても同様の傾向が示されたが、さらに母親の妊娠前BMIが負に、世帯収入が正に関連する傾向が観察された。

次に、臍帯血ARAについては、母体血ARAが最大の正の決定要因であり、次いで母親の魚摂取量が負に関連し、分娩回数では経産で増加し、母親の年齢は負に関連した。父親の学歴が高いと減少する傾向が観察された。臍帯血DHAについても母体血DHAが最大の正の決定要因であり、母親の年齢はARAと同様に、母親の年齢が高いほどDHAが減少する傾向が示された。DHA/ARAはDHAとほぼ同様な傾向であった。

単変量での検討になるが、各要因についてさらに個別に検討した。母体血(資料(2)-1)について、ARAは母親の年齢、母親の毛髪総水銀、および母親の魚摂取量が負に関連し、妊娠初期の父親の喫煙、妊娠中期の父親の喫煙及び受動喫煙、ならびに妊娠中期の母親の飲酒が正に関連した。母体血DHAは、母親の年齢、母親の毛髪総水銀、母親の魚摂取量、母親の学歴、父親の学歴が正に関連し、妊娠初期及び中期のいずれでも、母親の喫煙、父親の喫煙、及び受動喫煙の頻度のいずれもが負に関連した。さらに、母親のサプリメント摂取習慣(PUFAに限らず様々なものを含めた行動として)がある場合に、DHAおよびDHA/ARAのレベルは高くなったが、PUFAに限定したサプリメント摂取との間には関連性は見いだせなかった。DHA/ARAについてもほぼ同様の傾向が示されたが、さらに世帯の収入が高い(2000万円以上は3名なので除外)場合もDHA/ARAは高くなる傾向が観察された。

臍帯血(資料(2)-2)については、ARAは、母親の年齢、母親の妊娠期間中の体重増、母親の毛髪総水銀、及び母親の魚摂取量で負に関連した。児の出生体重、身長、頭囲、および胸囲についても、現象としてはARAとの間に負の関連性が示された。一方で、分娩回数、女兒、妊娠初期および中期の受動喫煙で正に関連した。DHAは、妊娠初期の父親の喫煙、妊娠中期の父親の喫煙および受動喫煙で負に関連した。一方で、DHAは男児で高く、母親の分娩直前の体重で正に関連した。在胎期間、児の出生体重、身長、頭囲、および胸囲についても、現象としてはDHAとの間に正の関連性が示された。新生児で何らかの合併症がある場合にDHAは低くなった。DHA/ARAについてもほぼ同様の傾向が示されたが、父親の学歴と正に関連し、また受動喫煙の負の影響がより明確に示された。新生児合併症のある場合に、臍帯血DHA/ARAも低下した。

一般的に、若年者に比べて年齢の高い層では、魚摂取量は高い(国民健康栄養調査)。また、母親の年齢と収入、学歴と収入間にも関係性が考えられ、これらはいずれもDHA/ARAと関連していた。喫煙については、ARAに着目すると、主に父親の喫煙がある場合に母体血のARAレベルが高くなる傾向を示され、その一方で、DHA及びDHA/ARAについては、母親および父親、ならびに受動喫煙について、単変量解析ではいずれも負に関連し、タバコ曝露がある場合に数値が低くなること示され、喫煙の負の影響が強調された。

臍帯血の脂肪酸について、ARAは男児より女児で高くなり、DHAは逆に低くなる現象が観察され、性差が認められた。この理由については現段階では不明である。しかしながら、ARAについて、LAから代謝されて合成されるが、その合成量は成人男性より成人女性で高いとの報告がある⁸⁾。胎児におけるARA合成に関する性差の研究はこれまで全くないが、胎児期にはLAからARA合成が行われているとの報告もあることから⁹⁾、臍帯血のARA割合は胎児内での合成量が大きく影響しているものかもしれない。あくまでも推察の域であることから、胎児期におけるLAからARA代謝に関する検討が必要と考えられた。新生児の合併症がある場合に、ARAが高値を示し、DHAは低値となった。在胎日数なども関連する現象とは考えられるが、合併症の疾患名についてはエコチル調査で明らかにされているため、今後さらに詳細な解析を行う必要があると考えられた。

表(2)-5 母体血赤血球中ARA、DHA、DHA/Aに関連する因子（重回帰分析）

母体血赤血球中ARA

項	n	自由度調整R ²	標準β	推定値	標準誤差	p
母親の魚摂取量 (g/day)	1040	0.025	-0.106	-0.260	0.076	0.001
母親の年齢 (歳)			-0.090	-0.018	0.007	0.005
妊娠中期における父親の喫煙			-0.066	-0.072	0.034	0.032
母親のBMI (kg/m ²)			0.065	0.018	0.009	0.038
初産・経産			0.043	0.047	0.034	0.175
妊娠中期における母親の飲酒			-0.041	-0.154	0.115	0.181
妊娠中の血糖値(mg/dl)			-0.038	-0.002	0.002	0.221

母体血赤血球中DHA

項	n	自由度調整R ²	標準β	推定値	標準誤差	p
母親の魚摂取量 (g/day)	1088	0.075	0.170	0.416	0.072	<.0001
母親の年齢 (歳)			0.138	0.028	0.006	<.0001
母親の学歴			0.108	0.115	0.032	0.000
世帯収入			0.049	0.040	0.025	0.104

母体血赤血球中DHA/ARA

項	n	自由度調整R ²	標準β	推定値	標準誤差	p
母親の魚摂取量 (g/day)	1083	0.079	0.180	0.051	0.008	<.0001
母親の年齢 (歳)			0.150	0.004	0.001	<.0001
母親の学歴			0.088	0.011	0.004	0.004
母親のBMI (kg/m ²)			-0.055	-0.002	0.001	0.063
世帯収入			0.051	0.005	0.003	0.089
妊娠中期における父親の喫煙			0.028	0.004	0.004	0.350

単変量解析より、臍帯血赤血球中ARA、DHA及びDHA/ARAについて、在胎日数、母親の体重増加量、児の出生体重や身長などとの間に関連性が観察された。在胎日数については、ARAとは負の関連性が観察され、DHAとは正の関連性が認められた。脂肪酸指標と体格指標との詳細な議論はサブテー

マ①で行われるが、ARAは体内で代謝されて子宮収縮に作用するエイコサノイドとなることがわかっている。その一方で、DHAはEPAに逆変換された上で、子宮収縮に対しては強い作用を持たないエイコサノイドとなることが知られている¹⁰⁾。また、魚介類摂取量の少ない群を対象とした介入研究で、DHAサプリメントを投与した場合、在胎日数が延長することが海外の無作為化比較対照試験において示されている¹¹⁾。本研究のみから両者の因果関係を特定することはできないが、臍帯血赤血球ARA及びDHA組成と在胎期間との関連が、魚摂取量の多い日本人でも密接に認められたことは特筆すべき点と考えられた。

表(2)-6 臍帯血赤血球中ARA、DHA、DHA/Aに関連する因子（重回帰分析）

臍帯血赤血球中ARA

項	n	自由度調整R ²	標準β	推定値	標準誤差	p
母体血ARA	935	0.144	0.337	0.430	0.039	<.0001
母親の魚摂取量 (g/day)			-0.099	-0.313	0.098	0.001
初産・経産			0.071	0.099	0.044	0.024
母親の年齢 (歳)			-0.072	-0.019	0.009	0.027
父親の学歴			-0.061	-0.086	0.046	0.059
母親の学歴			0.059	0.080	0.044	0.069
妊娠中期における母親の飲酒			0.043	0.220	0.154	0.155
妊娠中の血糖値 (mg/dl)			0.039	0.002	0.002	0.200
母親のBMI (kg/m ²)			0.038	0.014	0.011	0.219

臍帯血赤血球中DHA

項	n	自由度調整R ²	標準β	推定値	標準誤差	p
母体血DHA	978	0.175	0.425	0.398	0.028	<.0001
母親の年齢 (歳)			-0.055	-0.011	0.006	0.065
妊娠中期における父親の喫煙			0.049	0.050	0.030	0.098
妊娠中期における母親の喫煙			-0.042	-0.080	0.056	0.158
妊娠中期における母親の飲酒			0.039	0.144	0.108	0.182

臍帯血赤血球中DHA/ARA

項	n	自由度調整R ²	標準β	推定値	標準誤差	p
母体血DHA/ARA	950	0.332	0.572	0.369	0.018	<.0001
初産・経産			-0.046	-0.004	0.002	0.092
母親の魚摂取量 (g/day)			0.043	0.008	0.005	0.117
母親の年齢 (歳)			-0.041	-0.001	0.000	0.140
母親のオメガ3サプリメント摂取			0.031	0.008	0.007	0.236

臍帯血赤血球中ARA、DHA、DHA/ARAは、それぞれ母体血ARA、DHA、DHA/ARAと強い正の関連があり、臍帯血の脂肪酸組成を決定する要因として、母体血の各脂肪酸の指標が最も重要であることが示された。その母体血の脂肪酸組成に着目した場合、その脂肪酸組成を決定する最大の要因は母親の魚摂取量であり、魚摂取量が多いと、母体血赤血球中ARAは低く、DHA・DHA/ARAは高くなる

ことが示された。母体血DHAを高める上では、魚の摂取が重要であることが確認されたが、母親の魚摂取量は容易に変更可能な要因でもあり、栄養指導などを含めた情報提供により介入が可能と期待された。

以上より、サブテーマ1で収集された母体血及び臍帯血の赤血球中脂肪酸分析を実施し解析を行った。その結果、①母体血に比べて、臍帯血でのLCPUFA組成は高く、特に、n-6PUFAであるARAでは、母体血に比べて臍帯血で高値を示した。このことから、ARAは胎児期における細胞膜構築材料として重要であり、胎盤経由で積極的に児へ移行している可能性が示唆された、②同一の脂肪酸に着目した場合、母体血と臍帯血の間には、両者の間に正の関連性が観察され、児の脂肪酸レベルを決定する上で、母親の血液中の脂肪酸レベルは重要であることが示された。③母体血DHAが6.6%より高い場合には、臍帯血DHAは全体として母体血DHAより低く、母体血DHAがこれより低い場合には臍帯血DHAは母体血より高かった。このことから、日本人妊娠女性のDHA摂取の必要量を考察すると、赤血球のレベルで6.6%が一つの候補となることが示唆された。④母親の年齢及び毛髪水銀量、魚摂取量、母親のサプリメント摂取、母親と父親の学歴が高いと母体血赤血球中DHAも高く、妊娠初期及び中期において母親と父親が喫煙し、受動喫煙の頻度が高いと母体血赤血球中DHAは低いことが示された。さらに、臍帯血赤血球中DHAは、在胎日数、母親の体重増加量、児の身長等と関連がみられた。重回帰分析結果より、母体血DHA及びDHA/ARAは魚摂取量に最も強く影響を受けており、さらに、臍帯血DHA及びDHA/ARAは母体血DHA組成に強く影響を受けることから、母体血中のPUFA組成を高めておくことが、胎児へのDHA供給にとって最も重要であることが示唆された。

母体から胎児側へのPUFA移行は胎盤による厳密な制御を受けることが示唆されたが、胎児のPUFA組成は母体血PUFA組成のレベルを反映していた。したがって、胎児に必要とされるDHA組成レベルの決定要因としては、母から児への移行が重要であることが示された。一方、母体血DHAと臍帯血DHAの転換ポイントである6.6%を、母体血赤血球中DHA組成値としての下限值とするなら、本研究対象者の約3/4は、末期に高まる児の需要をほぼ満たしていた可能性が示唆された。

なお、以上の知見は、エコチル調査の本体調査とは異なる追加調査によるものであり、本体調査の結果を表すものではない。

5. 本研究により得られた成果

(1) 科学的意義

出生コホート調査であるエコチル調査と連携し、魚介類摂取のリスクとベネフィットを明らかにするため、PUFAに焦点を当てた栄養疫学を前向きコホート調査を実施した。エコチル調査では魚介類摂取のリスク（＝化学物質ばく露）を主に検証するものであり、本調査を追加することにより、魚介類摂取のベネフィット（＝栄養学的な利点）についても、実証的なエビデンスの蓄積が可能となった。今回、臍帯血DHAと在胎日数との間に関連性があることを示したが、本研究によりn-3PUFAの摂取と在胎日数、出生児の体格指数、両親の喫煙等の環境要因及び神経学的な発達との関連性についても解析が可能であり、n-3PUFAに関する科学的なエビデンスを提供することが可能となった。

(2) 環境政策への貢献

<行政が既に活用した成果>

特に記載すべき事項はない。

<行政が活用することが見込まれる成果>

本研究では、ダイオキシン、PCBやメチル水銀といった化学物質に対して脆弱と考えられる胎児と新生児に着目し、母親（妊娠女性）の魚介類の摂取に関する科学的なエビデンスの収集を目指した。

その結果、胎児に必要な栄養素であるARAやDHAは、母親の体内量を反映しており、魚介類摂取の重要性があらためて示された。近年、若年者の魚介類摂取量が低減しており、魚介類の栄養学的な利用の検討が急務となっている。ただし、母体血赤血球のDHAレベルを決定する要因として、魚介類摂取量のみならず、年齢や喫煙習慣なども関連しており、栄養学のみならず公衆衛生的なアプローチが必要と考えられた。

その一方で、母親から胎児へのPUFA移行の転換ポイントが示され、PUFA移行の面からも魚摂取量には適正範囲があることが示唆された。魚介類にはn-3PUFAなど児の成長と発達に有用と考えられる栄養素が含まれている。このため魚介類の摂取量が多ければ多いほど、栄養学的なベネフィットも比例して享受できるという誤解が生じる可能性がある。魚介類には化学物質なども含まれていることを考慮すれば、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）の両者のバランスが重要となる。リスクコミュニケーションに際して、その両面性を明らかにすること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

<論文（査読あり）>

特に記載すべき事項はない。

<査読付論文に準ずる成果発表>（対象：社会・政策研究の分野）

特に記載すべき事項はない。

<その他誌上発表（査読なし）>

特に記載すべき事項はない。

(2) 口頭発表（学会等）

- 1) 川端輝江、香川靖雄、木村ふみ子、宮澤陽夫、仲井邦彦、有馬隆博、八重樫伸生：妊娠期の脂肪酸栄養に関する研究-母体及び臍帯赤血球中n-3系・n-6系長鎖多価不飽和脂肪酸組成の比較-。第67回日本栄養・食糧学会大会、名古屋市（2013）
- 2) 山崎潔大、木村ふみ子、川端輝江、仲井邦彦、有馬隆博、八重樫伸生、仲川清隆、宮澤陽夫：

- ヒト胎盤組織の疫学調査試料としての有用性-母体血、臍帯血の脂肪酸組成との比較-。第67回日本栄養・食糧学会大会、名古屋市（2013）
- 3) 下田和美、川端輝江、香川靖雄、木村ふみ子、宮澤陽夫、仲井邦彦、有馬隆博、八重樫伸生：母体及び臍帯赤血球中脂肪酸組成と出産に関わる各種指標との関連。日本脂質栄養学会第22回大会、高知市（2013）
- 4) 山崎潔大、木村ふみ子、川端輝江、仲井邦彦、水野聖士、有馬隆博、八重樫伸生、宮澤陽夫：ヒト胎盤組織の脂肪酸組成と新生児の出生パラメーターとの比較。第47回日本栄養・食糧学会東北支部大会、秋田市（2013）

(3) 出願特許

特に記載すべき事項はない。

(4) シンポジウム、セミナー等の開催（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) Merino DM, Johnston H, Clarke S, Roke K, Nielsen D, Badawi A, El-Soheby A, Ma DW, Mutch DM.: Polymorphisms in FADS1 and FADS2 alter desaturase activity in young Caucasian and Asian adults, *Mol Genet Metab*, 103:171-8 (2011)
- 12) Morales E, Bustamante M, Gonzalez JR, Guxens M, Torrent M, Mendez M, Garcia-Esteban R, Julvez J, Fornes J, Vrijheid M, Molto-Puigmarti C, Lopez-Sabater C, Estivill X, Sunyer J.: Genetic variants of the FADS gene cluster and ELOVL gene family, colostrums LC-PUFA levels, breastfeeding, and child cognition, *PLoS One*, 6:e17181 (2011)
- 13) Rose HG, Oklander M.: Improved procedure for the extraction of lipids from human erythrocytes, *J Lipid Res*, 6:428-31 (1965)
- 14) Ohta A, Mayo MC, Kramer N, Lands WE.: Rapid analysis of fatty acids in plasma lipids, *Lipids* ;25:742-7 (1990)
- 15) Martinez M.: Tissue levels of polyunsaturated fatty acids during early human development, *J Pediatr*, 120:S129-38 (1992)
- 16) Harris WS, Von Schacky C.: The Omega-3 Index: a new risk factor for death from coronary heart disease? *Prev Med*, 39:212-20 (2004)
- 17) Kuipers RS, Luxwolda MF, Sango WS, Kwesigabo G, Dijck-Brouwer DA, Muskiet FA.: Maternal DHA equilibrium during pregnancy and lactation is reached at an erythrocyte

- DHA content of 8 g/100 g fatty acids, *J Nutr*, 141:418-27 (2011)
- 18) Burdge GC, Wootton SA.: Conversion of alpha-linolenic acid to eicosapentaenoic, docosapentaenoic and docosahexaenoic acids in young women, *Br J Nutr*, ;88:411-20 (2002).
 - 19) Haggarty P. : Effect of placental function on fatty acid requirements during pregnancy, *Eur J Clin Nutr*, 58:1559-70 (2004).
 - 20) Jacobson JL, Jacobson SW, Muckle G, Kaplan-Estrin M, Ayotte P, Dewailly E. : Beneficial effects of a polyunsaturated fatty acid on infant development: evidence from the inuit of arctic Quebec, *J Pediatr*, 152:356-64 (2008)
 - 21) Olsen SF, Østerdal ML, Salvig JD, Weber T, Tabor A, Secher NJ. : Duration of pregnancy in relation to fish oil supplementation and habitual fish intake: a randomized clinical trial with fish oil, *Eur J Clin Nutr*, 61:976-85 (2007)

資料 (2)-1 母体血赤血球のARA、DHA、及びDHA/ARAに与える影響

	n	ARA (%)	p	DHA (%)	p	DHA/ARA	p
母年齢(歳)							
27未満	272	11.8	0.0004	7.1	<.0001	0.61	<.0001
27以上30未満	228	11.4		7.4		0.65	
30以上34未満	294	11.5		7.5		0.66	
34以上	304	11.5		7.6		0.67	
母の非妊娠時BMI							
19.1未満	278	11.6	0.639	7.3	0.078	0.64	0.126
19.1以上20.5未満	279	11.6		7.4		0.65	
20.5以上21.9未満	276	11.5		7.5		0.66	
21.9以上24.2未満	286	11.6		7.5		0.65	
24.2以上	280	11.6		7.4		0.64	
出産経歴							
初産	514	11.6	0.803	7.4	0.521	0.64	0.514
経産	846	11.6		7.4		0.65	
母の体重増加量(kg)							
7.4未満	300	11.7	0.089	7.4	0.222	0.64	0.433
7.4以上9.9未満	296	11.6		7.3		0.64	
9.9以上12.6未満	305	11.5		7.5		0.65	
12.6以上	300	11.5		7.3		0.64	
母の毛髪中水銀量(Log換算値)							
0.08未満	259	11.9	<.0001	6.9	<.0001	0.58	<.0001
0.08以上0.24未満	265	11.7		7.3		0.63	
0.24以上0.39未満	263	11.5		7.6		0.67	
0.39以上	262	11.1		7.9		0.72	
母の魚摂取量(Log換算値、g/day)							
1.28未満	356	11.7	0.004	7.2	<.0001	0.62	<.0001
1.28以上1.60未満	356	11.5		7.5		0.65	
1.60以上1.84未満	255	11.4		7.6		0.67	
1.84以上	457	11.5		7.4		0.65	
母の分娩直前体重(kg)							
58.4未満	298	11.5	0.838	7.3	0.347	0.64	0.514
58.4以上63.8未満	305	11.6		7.4		0.65	
63.8以上69.7未満	298	11.5		7.4		0.65	
69.7以上	306	11.6		7.3		0.64	
妊娠中の血糖値(mg/dl)							
75未満	255	11.6	0.010	7.4	0.643	0.64	0.389
75以上80未満	303	11.4		7.4		0.66	
80以上85未満	312	11.5		7.3		0.64	
85以上	333	11.7		7.4		0.64	
妊娠初期の喫煙(母)							
吸わない	1316	11.6	0.269	7.4	0.030	0.65	0.027
吸う	111	11.7		7.2		0.62	
妊娠初期の喫煙(父)							
吸わない	527	11.4	0.003	7.5	0.001	0.66	<.0001
吸う	900	11.6		7.3		0.64	
妊娠初期の受動喫煙							
ほとんどない	502	11.5	0.257	7.5	0.003	0.66	0.001
週1日くらい	164	11.5		7.5		0.66	
週2~3日	187	11.6		7.3		0.64	
週に4~6日	144	11.7		7.3		0.63	
毎日	424	11.6		7.3		0.63	

資料 (2)-1 つづき

	n	ARA (%)	p	DHA (%)	p	DHA/ARA	p
妊娠中期の喫煙 (母)							
吸わない	1295	11.5	0.406	7.4	0.032	0.65	0.043
吸う	102	11.6		7.2		0.62	
妊娠中期の喫煙 (父)							
吸わない	522	11.5	0.013	7.5	0.020	0.66	0.002
吸う	875	11.6		7.4		0.64	
妊娠中期の受動喫煙							
ほとんどない	681	11.5	0.043	7.5	0.000	0.66	<.0001
週1日くらい	193	11.5		7.4		0.65	
週2～3日	144	11.6		7.2		0.63	
週に4～6日	87	11.6		7.4		0.65	
毎日	285	11.7		7.2		0.62	
妊娠中期の飲酒 (母)							
飲む	25	11.1	0.048	7.4	0.884	0.67	0.447
飲まない	1372	11.6		7.4		0.65	
妊娠中期のサプリメント摂取(母)							
摂取しない	947	11.6	0.192	7.4	0.002	0.64	0.002
摂取する	447	11.5		7.5		0.66	
母の学歴							
12年未満	761	11.6	0.054	7.3	<.0001	0.63	<.0001
12年以上	636	11.5		7.6		0.67	
父の学歴							
12年未満	894	11.6	0.229	7.4	0.040	0.64	0.030
12年以上	503	11.5		7.5		0.66	
妊娠中期のオメガ3サプリメント摂取 (母)							
摂取しない	1365	11.6	0.747	7.4	0.485	0.65	0.693
摂取する	36	11.6		7.5		0.66	
世帯の収入							
200万円未満	100	11.6	0.068	7.2	0.126	0.63	0.030
200万円以上400万円未満	552	11.6		7.3		0.64	
400万円以上600万円未満	342	11.5		7.4		0.65	
600万円以上800万円未満	283	11.6		7.5		0.65	
800万円以上1000万円未満	68	11.3		7.6		0.69	
1000万円以上1200万円未満	24	11.5		7.5		0.66	
1200万円以上1500万円未満	14	10.8		7.4		0.70	
1500万円以上2000万円未満	11	11.6		7.4		0.64	
2000万円以上	3	12.0		6.9		0.57	

資料 (2)-2 臍帯血赤血球のARA、DHA、及びDHA/ARAに与える影響

	n	ARA (%)	p	DHA (%)	p	DHA/ARA	p
母年齢(歳)							
26未満	189	15.6	0.046	6.8	0.262	0.44	0.061
26以上30未満	276	15.3		6.9		0.46	
30以上34未満	269	15.4		7.0		0.45	
34以上	277	15.3		6.9		0.45	
母の非妊娠時BMI							
19.1未満	220	15.4	0.470	6.8	0.050	0.44	0.018
19.1以上20.6未満	217	15.3		7.0		0.46	
20.6以上21.9未満	220	15.3		7.0		0.46	
21.9以上24.1未満	224	15.4		7.0		0.46	
24.1以上	221	15.5		6.8		0.44	
出産経歴							
初産	408	15.3	0.019	6.9	0.467	0.46	0.065
経産	666	15.5		6.9		0.45	
母の体重増加量(kg)							
7.5未満	258	15.4	0.048	6.8	0.065	0.45	0.020
7.5以上10.0未満	271	15.5		6.8		0.44	
10.0以上12.7未満	265	15.4		7.0		0.46	
12.7以上	273	15.2		7.0		0.46	
児の性別							
男	535	15.1	<.0001	7.0	0.003	0.47	<.0001
女	535	15.7		6.8		0.44	
在胎期間(日)							
269未満	234	15.5	0.003	6.6	<.0001	0.43	<.0001
269以上276未満	294	15.5		6.8		0.44	
276以上281未満	242	15.4		7.0		0.46	
281以上	300	15.2		7.1		0.47	
出生体重(g)							
2808未満	268	15.7	<.0001	6.8	0.094	0.44	0.001
2808以上3042未満	266	15.4		6.8		0.45	
3042以上3318未満	271	15.3		7.0		0.46	
3318以上	268	15.2		7.0		0.46	
母の毛髪中水銀量(Log換算値)							
0.08未満	245	15.7	<.0001	6.5	<.0001	0.42	<.0001
0.08以上0.24未満	247	15.6		6.9		0.44	
0.24以上0.39未満	246	15.3		7.0		0.46	
0.39以上	246	15.0		7.2		0.48	
母の魚摂取量(Log換算値、g/day)							
1.19未満	274	15.7	0.0001	6.8	0.001	0.43	<.0001
1.19以上1.45未満	277	15.4		6.8		0.45	
1.45以上1.68未満	276	15.3		7.0		0.46	
1.68以上	275	15.2		7.1		0.47	
出生時の身長(cm)							
47.3未満	267	15.7	<.0001	6.7	0.011	0.43	<.0001
47.3以上48.7未満	267	15.4		7.0		0.45	
48.7以上50.0未満	225	15.3		6.8		0.45	
50.0以上	314	15.2		7.0		0.46	
出生時の頭囲(cm)							
32.5未満	209	15.7	0.002	6.8	0.169	0.44	0.051
32.5以上33.5未満	280	15.5		7.0		0.45	
33.5以上34.5未満	303	15.3		6.9		0.45	
34.5以上	281	15.3		6.9		0.46	

資料 (2)-2 つづき

	n	ARA (%)	p	DHA (%)	p	DHA/ARA	p
出生時の胸囲 (cm)							
31.0未満	265	15.6	0.026	6.8	0.206	0.44	0.014
31.0以上32.0未満	228	15.5		6.9		0.45	
32.0以上33.0未満	272	15.4		6.9		0.46	
33.0以上	308	15.2		7.0		0.46	
出生時のPonderal index							
24.7未満	268	15.5	0.637	6.9	0.214	0.45	0.172
24.7以上26.4未満	268	15.4		6.9		0.45	
26.4以上28.3未満	269	15.3		7.0		0.46	
28.3以上	268	15.4		6.8		0.45	
胎盤重量 (g)							
480未満	251	15.5	0.338	6.9	0.028	0.45	0.063
480以上542未満	280	15.4		7.0		0.46	
542以上620未満	259	15.4		6.8		0.45	
620以上	273	15.3		6.9		0.45	
新生児合併症							
あり	63	15.7	0.094	6.5	0.001	0.42	0.001
なし	1000	15.4		6.9		0.45	
母の分娩直前体重 (kg)							
58.3未満	265	15.4	0.579	6.8	0.035	0.45	0.101
58.3以上63.8未満	269	15.4		6.8		0.45	
63.8以上69.7未満	264	15.3		7.0		0.46	
69.7以上	272	15.5		7.0		0.45	
妊娠中の血糖値 (mg/dl)							
75未満	227	15.4	0.903	7.0	0.529	0.45	0.723
75以上80未満	273	15.4		6.9		0.45	
80以上85未満	287	15.4		6.9		0.45	
85以上	284	15.4		6.8		0.45	
妊娠初期の喫煙 (母)							
吸わない	1018	15.4	0.292	6.9	0.741	0.45	0.926
吸う	90	15.5		6.9		0.45	
妊娠初期の喫煙 (父)							
吸わない	409	15.3	0.115	7.0	0.018	0.46	0.007
吸う	699	15.4		6.9		0.45	
妊娠初期の受動喫煙							
ほとんどない	381	15.2	0.016	6.9	0.087	0.46	0.032
週1日くらい	132	15.5		7.1		0.46	
週2～3日	140	15.5		6.8		0.44	
週に4～6日	113	15.5		6.8		0.44	
毎日	339	15.5		6.9		0.45	
妊娠中期の喫煙 (母)							
吸わない	1021	15.4	0.395	6.9	0.948	0.45	0.819
吸う	80	15.5		6.9		0.45	
妊娠中期の喫煙 (父)							
吸わない	405	15.3	0.282	7.0	0.044	0.46	0.028
吸う	696	15.4		6.9		0.45	
妊娠中期の受動喫煙							
ほとんどない	525	15.3	0.030	7.0	0.028	0.46	0.002
週1日くらい	155	15.3		7.0		0.46	
週2～3日	116	15.6		6.7		0.43	
週に4～6日	69	15.2		6.9		0.45	
毎日	230	15.6		6.8		0.44	

資料 (2)-2 つづき

	n	ARA (%)	p	DHA (%)	p	DHA/ARA	p
妊娠中期の飲酒 (母)							
飲む	19	15.5	0.729	7.1	0.381	0.46	0.652
飲まない	1082	15.4		6.9		0.45	
妊娠中期のサプリメント摂取 (母)							
摂取しない	763	15.4	0.998	6.9	0.954	0.45	0.932
摂取する	335	15.4		6.9		0.45	
母の学歴							
12年未満	592	15.4	0.230	6.9	0.158	0.45	0.053
12年以上	509	15.3		7.0		0.46	
父の学歴							
12年未満	709	15.5	0.008	6.9	0.280	0.45	0.024
12年以上	392	15.2		7.0		0.46	
妊娠中期のオメガ3サプリメント摂取 (母)							
摂取しない	1078	15.4	0.784	6.9	0.766	0.45	0.752
摂取する	28	15.3		6.8		0.45	
世帯の収入							
200万円未満	76	15.6	0.809	6.9	0.703	0.45	0.498
200万円以上400万円未満	438	15.4		6.9		0.45	
400万円以上600万円未満	261	15.4		6.9		0.45	
600万円以上800万円未満	233	15.4		6.9		0.45	
800万円以上1000万円未満	50	15.1		7.0		0.47	
1000万円以上1200万円未満	21	15.3		6.8		0.45	
1200万円以上1500万円未満	11	15.3		7.4		0.49	
1500万円以上2000万円未満	9	15.4		7.3		0.48	
2000万円以上	2	16.1		6.3		0.39	

(3) 妊婦期における脂肪酸代謝の解析

東北大学大学院農学研究科機能分子解析学分野

宮澤陽夫

仲川清隆

木村ふみ子

平成23～25年度累計予算額：10,962千円（うち、平成25年度予算額：987千円）

予算額は、間接経費を含む。

[要旨]

魚介類の摂取はメチル水銀をはじめとする環境由来化学物質摂取のリスクが伴うが、最近の欧米の研究では、ドコサヘキサエン酸(DHA)の要求量が増大する妊娠期には魚介類からDHAを直接摂取する必要があると指摘されている。一方、DHAは α -リノレン酸からの生合成が可能であり、 α -リノレン酸は日本で利用される主要な植物油である大豆油やナタネ油に豊富に含まれており、 α -リノレン酸からの生合成経路もDHAの主要な供給源になり得る可能性がある。そこで本研究では、魚摂取のベネフィットの詳細を明らかにする目的で、妊娠期間におけるn-3系不飽和脂肪酸の生合成の解析を行うため、1) 胎盤の脂肪酸組成の詳細な解析と、保存性・部位毎の組成の変動の検討、2) サブテーマ2と連携した母体・臍帯血赤血球との比較、3) その他の交絡要因としてのトランス脂の化学分析と、トランス酸による阻害反応の確認について基礎的な解析を進めた。結果であるが、胎盤DHAはその前駆体であるドコサペンタエン酸含量と高い相関を持つことが示され、胎盤中DHAには母体の $\Delta 6$ 不飽和化酵素活性が関与する可能性が示唆された。脂肪酸代謝で、n-6系のジホモ γ リノレン酸(GDLA)の位置に相当するn-3系のエイコサテトラエン酸(20:4n-3)が胎盤から検出され、そのエイコサテトラエン酸がエイコサペンタエン酸(EPA、20:5n-3)と高い相関が見られたことから、DHA前駆体のエイコサペンタエン酸含量も食事由来だけではなく、 α -リノレン酸からの生合成が関与すると考えられた。次に、胎盤に対応する母体血及び臍帯血について、産科学的指標のデータが揃った385件で検討したところ、多価不飽和脂肪酸で比較的高い相関係数が観察され、特にn-3系不飽和脂肪酸で強い関連性が認められた。胎盤から抽出された脂質に含まれるトランス酸含量の平均値は エライジン酸(t9, 18:1)で0.09%、バクセン酸(t11, 18:1)で0.05%であり、18:1のトランス酸合計では0.19%と微量であった。胎盤のエライジン酸は胎盤ARAおよび母体血赤血球ジホモ γ リノレン酸と弱い負の相関が認められたものの、産科学的指標に対して影響は観察されなかった。

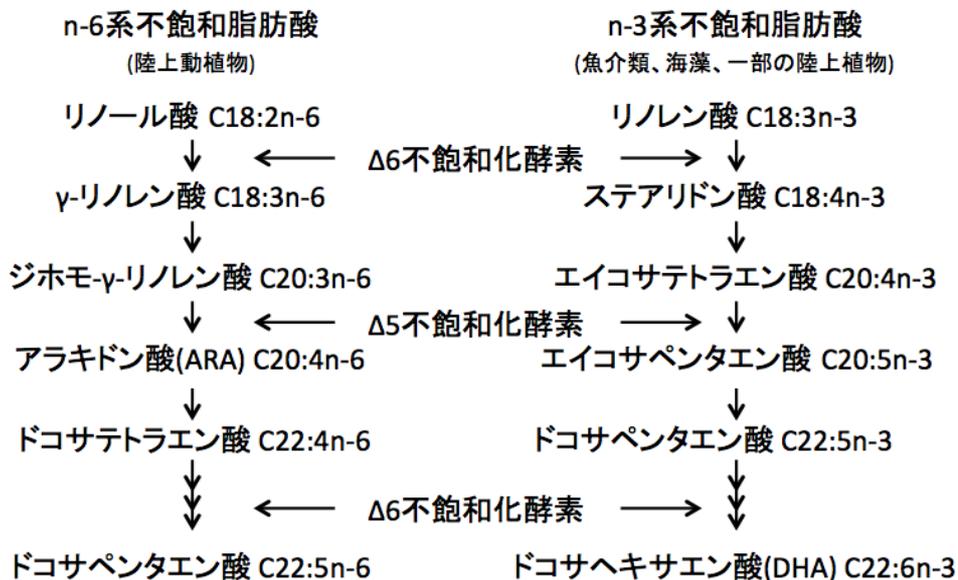
[キーワード]

不飽和脂肪酸、胎盤、トランス酸、阻害要因、遺伝要因

1. はじめに

妊娠期間における魚介類摂取のベネフィットの一つに、魚介類が胎児の成長に必要なDHAをはじめとするn-3系長鎖不飽和脂肪酸供給源であることがあげられる。ヒトを含む動物はn-3系不飽和脂肪酸を直接生合成できないものの、大豆油やナタネ油、エゴマ油などの植物油に豊富に含まれ

る炭素数18のn-3系不飽和脂肪酸の α -リノレン酸(18:3n-3)を前駆体として生合成することができ(図(3)-1)。一方、 α -リノレン酸はDHAを直接摂取する場合に比べ、DHAの供給源としての効率が悪いので、胎児からの要求と母乳への移行のためにDHA必要量が大きくなる妊娠・授乳期には、魚介類を積極的に摂取することが望ましいとの考えが欧米では主流になっている。たとえば、子宮内胎児発育遅延と脂肪酸の関連を調べた学際的研究プロジェクトであるPeriLip (Perinatal Lipid Metabolism; 欧州委員会)では、妊娠・授乳期の女性に対し一日200 mg以上のDHAの摂取を推奨しており¹⁾、これは一週間に2回程度、海の魚を摂取することに相当する。しかし、妊娠・授乳期における脂肪酸代謝に関する知見は乏しく、魚介類を摂取しない場合の、 α -リノレン酸のDHA前駆体としての有効性について詳細は明らかになっていない。

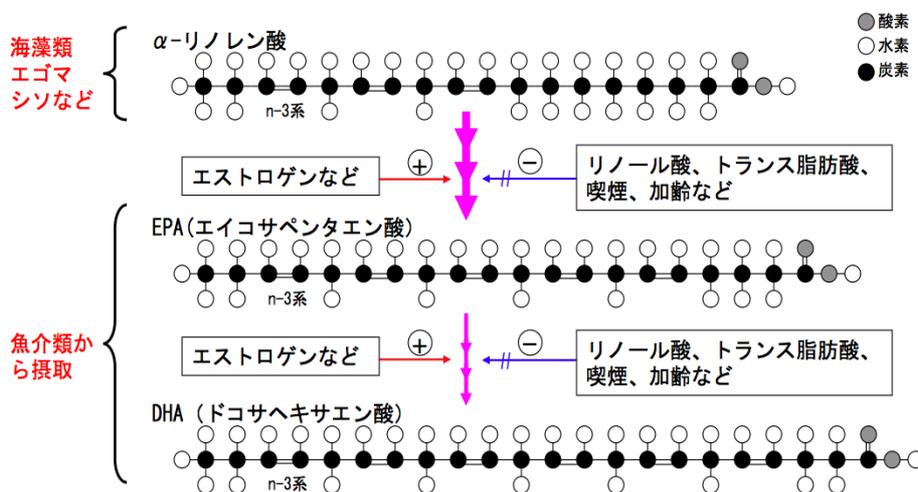


図(3)-1 脂肪酸合成経路と関連する主な酵素

α -リノレン酸がDHA前駆体として限定的である根拠は、主に以下の三つの理由が挙げられている。1) 猿を用いた実験で、妊娠したアカゲザルに投与した α -リノレン酸は胎児の脳に取り込まれるものの、その効率はDHAを投与した場合の20分の1と効率が悪い²⁾。2) ヒトへの介入試験で、 α -リノレン酸のサプリメントにより血中のエイコサペンタエン酸(20:5n-3)、ドコサペンタエン酸(22:5n-3)は上昇するが、DHAの上昇はみられない³⁾。3) 安定同位体ラベル化 α -リノレン酸を若い女性に投与した代謝追跡試験では、投与した α -リノレン酸の22%が24時間以内に β 酸化され、DHAに代謝されるのは9%に過ぎない⁴⁾、というものである。ただし、これらの報告は α -リノレン酸がDHA源として効率が悪いことを示しているが、 α -リノレン酸のみをn-3系脂肪酸源として摂取した場合に、DHAが不足する可能性を指摘するものではない。恒常的にDHAを摂取していない完全菜食主義者の母乳を調査した報告では、完全菜食主義者の母乳DHA量は0.14%と、雑食者の0.37%の半分以下になると報告されているが、この報告で子の身長、体重、及び頭囲に有意な差はみられなかった⁵⁾。すなわち、DHAを摂取しない場合、母乳のDHA含量は減少するものの、 α -リノレン酸由来と推定されるDHAは母乳中に存在することが示されている。

妊婦・胎児のDHA必要量について、出生後死亡した新生児の組織を用いた調査から知見が得られ

ている。正期産児の場合は、DHAの蓄積は妊娠第三期より急激に増加し、およそ67 mg/日の速度で蓄積すると見積もられている⁶⁾。また、Innisの試算によると完全母乳児が一日780 mLの母乳を飲み、その脂質含量が3.7g/dLで母乳のDHA含量が0.35%とすると、一日に分泌されるDHAは100 mgとされる⁷⁾。平成17年及び18年国民健康・栄養調査によると、日本人妊婦の一日の α -リノレン酸摂取量の50パーセントイル値は1.34 g(n=65)であり、若い女性での α -リノレン酸からDHAの代謝転換効率9%を積算した場合、一日120 mgのDHAが α -リノレン酸から合成される⁴⁾ため、 α -リノレン酸のみで妊娠・授乳に必要なDHAを供給できる可能性が高い。しかし、 α -リノレン酸からのDHA合成の代謝転換効率は、性ホルモン、喫煙、摂取する脂肪酸種(リノール酸、 α -リノレン酸、DHA、エイコサペンタエン酸及びトランス酸)、ならびに α -リノレン酸からDHAを合成する酵素の遺伝的変異等により影響を受けるため(図(3)-2)、これらの交絡因子によっては生合成されるDHAが不足することが予想される。しかし、魚介類の摂取量が多い我が国ではDHAが常に充足されており、これまで α -リノレン酸のDHAの供給源としての役割については関心がもたれてこなかったと考えられる。



図(3)-2 ほ乳類における脂肪酸代謝の概要と、その酵素反応における交絡要因

そこで本サブテーマでは、妊娠期におけるDHA要求量の増加に伴う、 α -リノレン酸からのDHA生合成の関与について明らかにするため、母体血、臍帯血、及び胎盤の脂肪酸同士の関連性、特にn-6系、n-3系の不飽和脂肪酸について解析を目指した。また長鎖不飽和脂肪酸合成経路の交絡因子として、脂肪酸の代謝経路に影響するとされるトランス酸についても着目し、n-6系、n-3系の不飽和脂肪酸との関係を明らかにすることとした。

2. 研究開発目的

サブテーマ3では、妊婦期における脂肪酸生合成ならびにその阻害要因に関する解析を行うことを目的とした。特に、 α -リノレン酸からDHAへの生合成経路について、交絡要因としてトランス酸を含めて解析を行った。サブテーマ2にて、妊婦の魚摂取の推定および母子間のDHAの移行を推定する目的で、既に妊婦及び胎児の赤血球脂肪酸組成が測定されている。サブテーマ3では、これに加え、胎盤中の脂肪酸組成を測定し、母児赤血球脂肪酸組成との関連性の詳細な解析を目指し

た。

胎盤に着目した理由としては以下の3点があげられる。まず、胎盤は胎児とともに成長するため、胎児に送られる脂肪酸組成の特徴を反映すると考えられたこと。また、胎盤は胎児の発育のための器官で、呼吸(ガス交換)、不要な物の排泄、有害物質に対する障壁の他に、胎児へ栄養の供給およびホルモンや酵素など胎児に必要な物質の産生などの仕事を担うため、母親から子へ送られる脂肪酸の代謝にも関与していると考えられていること。さらに、胎盤は娩出後に医療廃棄物として破棄される臓器であり、入手が容易な上、人体より非侵襲的に採取できる生体試料としては大きな臓器であるという、材料としての利点があることである。臍帯血はエコチル調査で優先して確保を行うため、サンプル数(と量)を十分量確保できないケースが想定され、追加調査では臍帯血が欠損する可能性が高い。特に、低出生体重児の場合、臍帯血の採取可能量も少ないと考えられるものの、そのような児の成長こそ丁寧にフォローすべきとも考えられる。胎盤の活用が期待された。

一方で、胎盤の脂肪酸組成の報告例は、世界的にみても血漿や赤血球と比べ非常に少ない。そこで、まずは胎盤の脂肪酸組成についてGC-FID法とGC-CIMS法を用い、詳細な組成分析法の開発を行った。特に、後述するように、トランス酸が脂質代謝に影響を与えている可能性があることから、トランス酸の化学分析系の構築を行った。並行して、胎盤が疫学試料として利用可能であることを確認するため、胎盤試料の冷蔵保存における脂肪酸組成の安定性と、胎盤中の採取部位によるばらつきの程度を評価した。

次に、妊娠期の脂肪酸合成についての特徴を捉えるため、母体血、臍帯血、及び胎盤の脂肪酸同士の相関を調べた。さらに、上述のように、臍帯血はエコチル調査で優先して確保を行うため、胎児の成長との比較が欠かせない出生体重が小さい児に偏って試料が欠損する危険性が高い。そこで、試料量が豊富で、エコチルの採取試料との競合がなく、採取試料の欠損が少ないメリットを持つ胎盤や母体血のデータから、臍帯血欠損事例で臍帯血赤血球脂肪酸組成を推定することが可能かの検討を行った。

さらに、不飽和脂肪酸を人工的に水素添加した際に副生成物で生じるトランス酸についての検討を行った。トランス酸により脂肪酸代謝系が攪乱される可能性がこれまでに報告されており、胎盤試料を用いてトランス酸を分析し、トランス酸が他の脂肪酸に与える影響についての評価を目指した。

3. 研究開発方法

妊娠及び授乳期間におけるn-3系不飽和脂肪酸の代謝系解析を目的とし、1)胎盤の脂肪酸組成の詳細な解析と、保存性・部位毎の組成の変動の調査、2)サブテーマ2と連携した母体・臍帯血赤血球との比較、3)その他の交絡要因としてのトランス脂肪酸の化学分析と、トランス酸による阻害反応の確認について基礎的な解析を進めた。

胎盤脂肪酸の化学分析方法について、簡単には、凍結保管されていた胎盤試料(1g程度)を生理食塩水で洗浄し、凍結乾燥により保管した。分析時に凍結乾燥品を粉碎し、Folch法に準じクロロホルム・メタノールによる脂質抽出及び洗浄を行い、得られた総脂質をアルカリ条件で脂肪酸に分解(100℃、7分)した後、三フッ化ホウ素メタノール(室温、30分)でメチルエステル化を行った。得られた脂肪酸メチルエステルはヘキサンにて抽出し、ガスクロマトグラフィー分析用試料

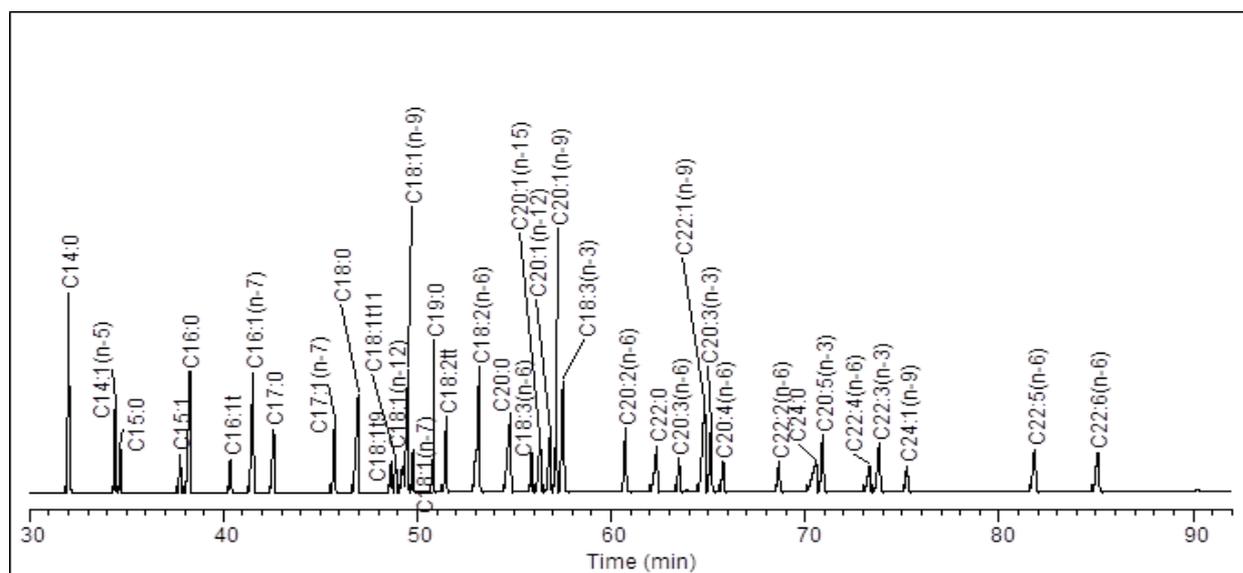
とした。

ガスクロマトグラフィーとしてGC-4000（ジーエルサイエンス株式会社、東京）、カラムとしてSP-2560（Sigma-Aldrich社、USA、カラム長100m、内径0.25mm、膜厚0.25 μ m）を用いた。移動相はヘリウムガスとし、水素炎イオン化検出器を用いた。検出器温度250 $^{\circ}$ C、注入口温度220 $^{\circ}$ C、昇温プログラムは45 $^{\circ}$ C4分保持 \rightarrow 13 $^{\circ}$ C/分で昇温 \rightarrow 170 $^{\circ}$ C27分保持 \rightarrow 4 $^{\circ}$ C/分で昇温 \rightarrow 215 $^{\circ}$ C24分保持 \rightarrow 4 $^{\circ}$ C/分で昇温 \rightarrow 240 $^{\circ}$ C10分保持とした。試料の同定は既知の市販標準品を用い、溶出保持時間との比較により行った。市販標準品からの推定が出来ないものについては、試料の溶出順より推定される炭素数・不飽和度・不飽和結合の位置と、GC-MSにより推定された分子量から推定を行った。

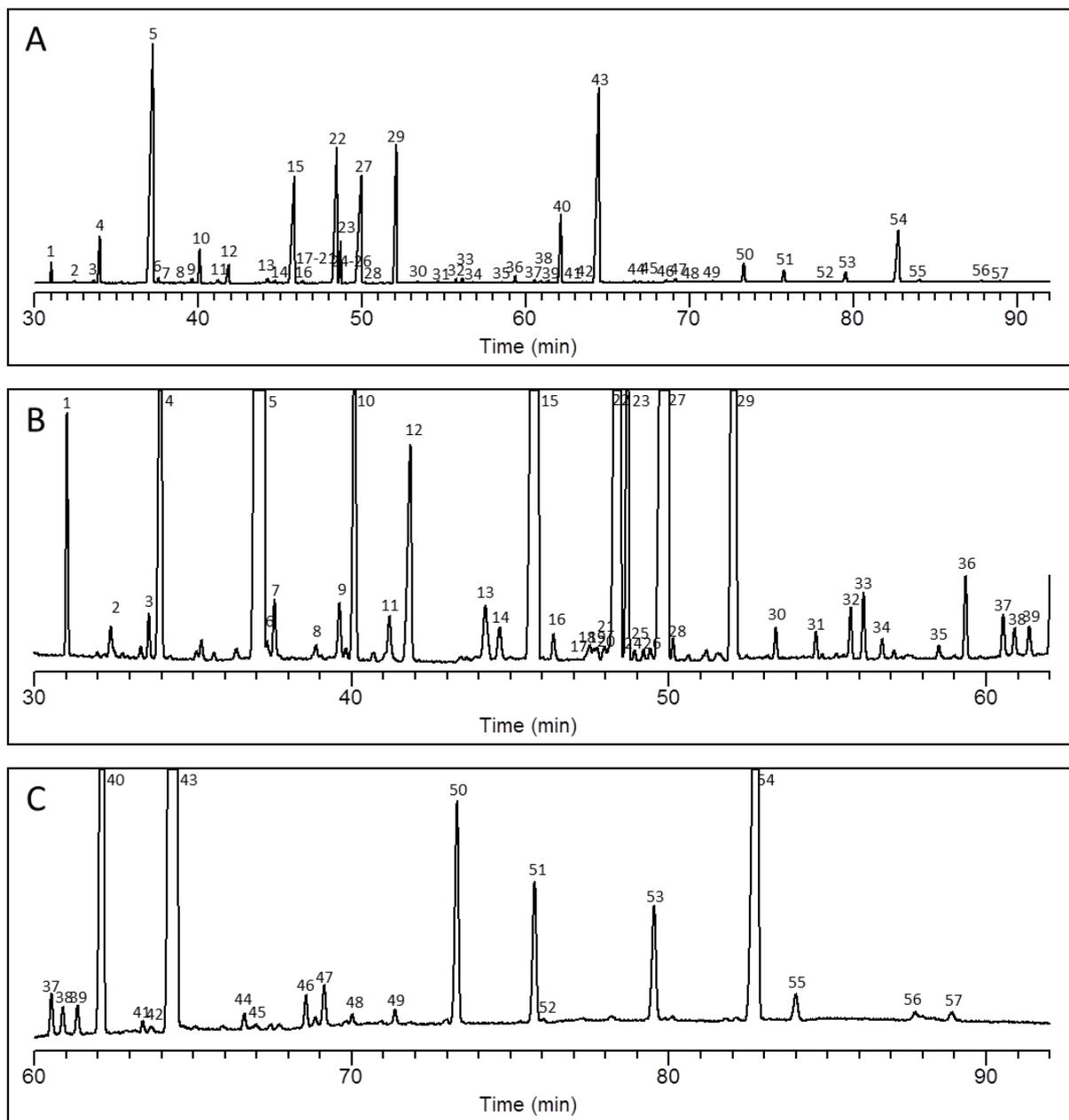
次に、脂肪酸の母児移行の要因を詳細に検討するとともに、胎盤や母体血のデータから臍帯血の値を推定することが可能かの検討を行った。すなわち、サブテーマ2と連携し、1) 母体血・臍帯血との相関を調べ、ここから α -リノレン酸からエイコサペンタエン酸、DHAへの変換能の推定、2) トランス脂肪酸の化学分析と、トランス脂肪酸による阻害反応の確認、などについて基礎的な解析を進めた。

4. 結果及び考察

n-3系不飽和脂肪酸の合成と代謝に対する交絡要因として、母親年齢、BMI、喫煙習慣、女性ホルモンのレベル、運動習慣、リノール酸摂取量、及びトランス酸摂取量などが関与するものと考えられる（図(3)-2）。このうち、栄養疫学的には、遺伝子多型とトランス酸の摂取量が重要な要因と推測された。このため、遺伝子多型については、サブテーマ2と連携しゲノム解析の準備を行うとともに、本サブテーマでは胎盤を用いた脂肪酸の分析法を確立した。また、胎盤試料は、分娩後に寸法や肉眼的な検索が行われるため、すぐには凍結できない事情がある。このため胎盤試料を冷蔵保存した場合の安定性を検討するとともに、採取部位によるばらつきの程度を評価した。



図(3)-3 脂肪酸の詳細分析条件での市販標準品のクロマトグラム

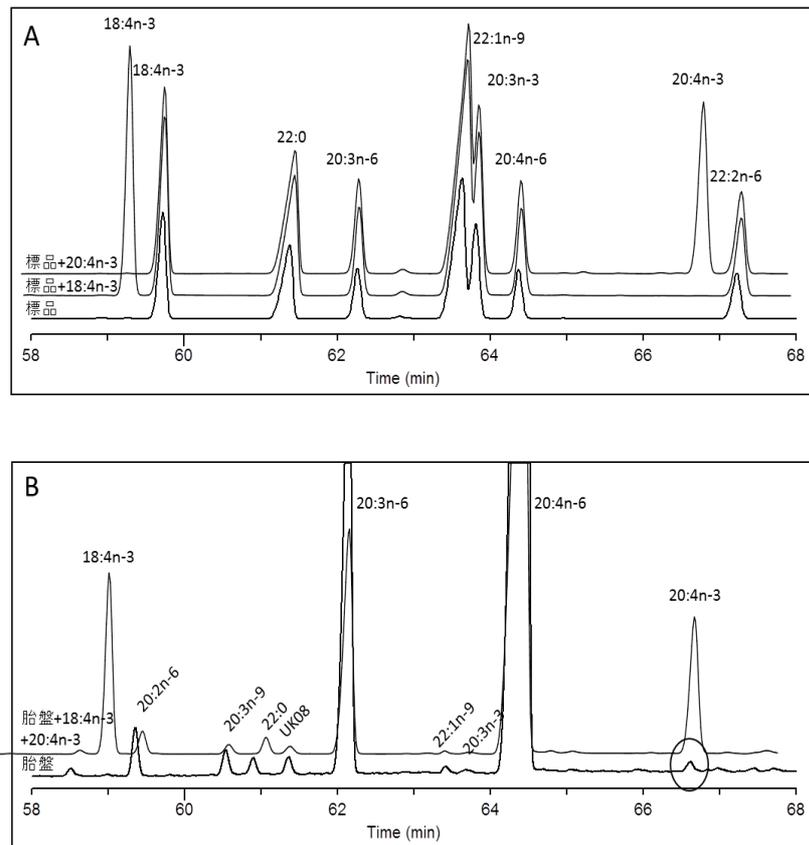


1: C14:0, 2: imp, 3: C15:0, 4: DMA16:0, 5: C16:0, 6: xD1, 7: xD2, 8: UK01, 9: UK02, 10: C16:1(n-7), 11: C17:0, 12: DMA18:1, 13: xD3, 14: xD4, 15: C18:0, 16: xD5, 17: t9C18:1, 18: t10C18:1, 19: t11C18:1, 20: UK03, 21: C18:1(n-12), 22: C18:1(n-9), 23: C18:1(n-7), 24: UK04, 25: UK05, 26: xD6, 27: C19:0(ints), 28: xD7, 29: C18:2(n-6), 30: C20:0, 31: C18:3(n-6), 32: C20:1(n-11), 33: C18:3(n-3), 34: UK06, 35: UK07, 36: C20:2(n-6), 37: C20:3(n-9), 38: C22:0, 39: UK08, 40: C20:3(n-6), 41: C22:1(n-9), 42: C20:3(n-3), 43: C20:4(n-6), 44: C20:4(n-3), 45: C22:2(n-6), 46: C24:0, 47: C20:5(n-3), 48: UK09, 49: C24:1(n-9), 50: C22:4(n-6), 51: C22:5(n-6), 52: UK10, 53: C22:5(n-3), 54: C22:6(n-6), 55: UK11, 56: xD8, 57: UK12

図(3)-4 胎盤脂肪酸のクロマトグラム

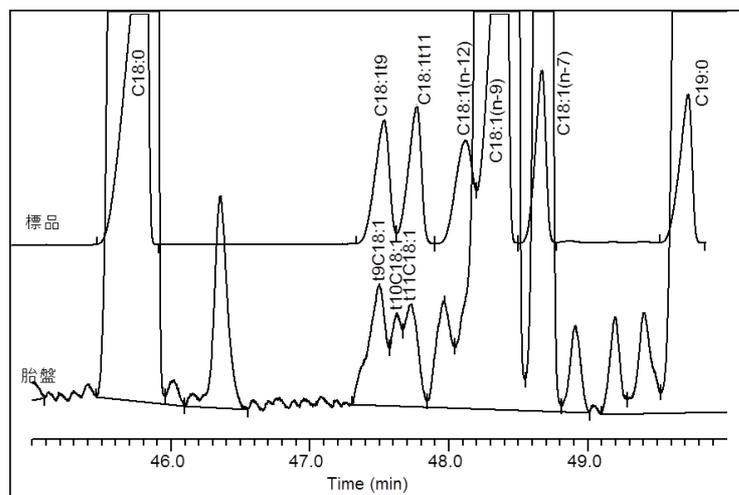
A: 全体図、B: 溶出時間30分から62分までの拡大図、C: 溶出時間60分から92分までの拡大図。略号 imp: 不純物、DMA: ジメチルアセタール、XD: DMA関連未同定成分、UK: 未同定脂肪酸、t: トランス異性体、ints: 内部標準品

まず胎盤の詳細な脂肪酸組成のための分析方法の確立を行った。トランス酸測定用のGCカラム SP-2560を用いた時の、市販標準品GLC-463(Nu-Chek Prep, Inc.)のクロマトグラムを図(3)-3に示す。次に図(3)-4に胎盤脂肪酸のクロマトグラムを示す。脂肪酸メチルエステルはGC-FID法で分析し、標準品との保持時間の比較とGC-MSによる分子量の推定から同定した。胎盤より57種のピークが検出され、34種が内部標準のノナデカン酸を含む同定済みの脂肪酸メチルエステル、12種が未同定脂肪酸メチルエステル、10種がジメチルアセタールとその関連物質、1種は不純物と推定された。ジメチルアセタールとはリン脂質グリセロール骨格の一位にビニルエーテル基をもつリン脂質、プラズマローゲンを酸性条件でメチルエステル化したときに、一位の側鎖に由来して生成する物質であり、脂肪酸と同様にリン脂質を構成する側鎖ではあるものの、脂肪酸メチルエステルで無いことと、化学的な安定性が低く今回の測定条件では測定誤差が大きいこと、胎盤リン脂質に占めるプラズマローゲン自体の割合は一定で脂肪酸組成に大きな影響を与えないことから、測定対象から除外した。図(3)-4Aのピーク番号40はC20:3n-6(ジホモγリノレン酸; DGLA)で、生体内でリノール酸からARAを生合成する時の中間体である。C20:3n-6は $\Delta 5$ 不飽和化酵素により代謝されARAとなるため(図(3)-1)、C20:3n-6とARAの比は $\Delta 5$ 不飽和化酵素の指標となる。胎盤の脂質のC20:3n-6は総脂肪酸メチルエステルの約5%と比較的高含量だったため、n-3系列脂肪酸でのC20:3n-6に相当するC20:4n-3が検出できることが期待された。そこで市販標準品を使い、C20:4n-3の溶出位置を調べ(図(3)-5A)、胎盤試料においてはピーク番号44に相当する溶出位置(図(3)-5B)であることを確認した。



図(3)-5 C20:4n-3の溶出位置の決定

A: 市販標準品との比較、B: 胎盤脂肪酸との比較



図(3)-6 ガスクロマトグラフィーによるトランス酸の分析例

さらに胎盤脂質の脂肪酸メチルエステルへの20:4n-3の添加試験により、ピーク番号44がC20:4n-3であると同定した。また、 α -リノレン酸の $\Delta 6$ 不飽和化酵素の代謝物で20:4n-3の前駆体の18:4n-3についても、同様に胎盤脂質に含まれるかの確認を行ったが、検出限界以下であった。18:4n-3に相当するn-6系列の脂肪酸C18:3n-6(図(3)-4, ピーク番号31)も、C20:3n-6に比べ小さく、これらの脂肪酸は合成後速やかに鎖長延長されるため、中間体としての存在量が少ないことが示唆された。以上より、リノール酸からARA、あるいは α -リノレン酸からエイコサペンタエン酸の生合成の際に生ずる中間体として、n-6系列の脂肪酸では20:3n-6を、n-3系列の脂肪酸では20:4n-3に着目することとした。

トランス酸については、胎盤試料からもエライジン酸(t9 18:1)、t10 18:1、バクセン酸(t11 18:1)の3種のトランス酸が検出された(図(3)-6, ピーク番号31)。

次に、胎盤が疫学試料として利用可能であることを検証するため、胎盤試料の脂肪酸冷蔵保存での安定性の評価を行った。一般に組織中の脂肪酸組成は、冷凍条件では少なくとも2ヶ月以上安定であることが知られているが、本調査では胎盤試料は各医療機関での試料採取後、冷凍保存するまで一定期間冷蔵保存する必要があった。そこで、出産直後に得られた同一の胎盤試料の子葉側からランダムに試料を採取し、採取直後、4℃3日間及び7日間冷蔵保存したのち、上述の方法で脂肪酸メチルエステルを調製し、脂肪酸組成を測定した(表(3)-1)。その結果、上記の保存条件では脂肪酸組成に有意な変化は認められず、医療機関での採取試料の一時的な冷蔵保存は許容可能であることが示された。

組織は様々な細胞で構成されており均一ではない。特に、胎盤の構造は母体側と胎児側で大きく異なる(図(3)-7)。そこで、胎盤の試料採取部位の違いが脂肪酸組成に影響を与えるのかを確かめるため、同一胎盤の異なる部位から試料を採取し比較した。すなわち、胎盤(n=19)の母体側と胎児側からそれぞれ1か所(計2か所)から試料を採取し(図(3)-7A)、GC-FID法で脂肪酸組成を分析した。胎児側-母体側間の違いを同一の脂肪酸同士で対応のあるt検定で比較したところ、18:1n-9(オレイン酸)、18:2(n-6)(リノール酸)、20:3n-6(ジホモ γ リノレン酸)、ARA、及びDHAなどの主要な脂肪酸で母体側と胎児側の組成比が有意に異なることが明らかになった(表(3)-2)。すなわち、炭素数18の18:1n-9と18:2(n-6)は胎児側が、炭素数20以上の脂肪酸では母体

表(3)-1 胎盤脂肪酸組成への冷蔵保存の影響

(%)

	0days		3days		7days	
	平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差
14:0	0.46	(0.07)	0.41	(0.12)	0.43	(0.13)
15:0	0.17	(0.02)	0.20	(0.05)	0.18	(0.04)
16:0	24.48	(2.3)	23.88	(0.04)	26.02	(3.15)
17:0	0.36	(0.04)	0.40	(0.03)	0.36	(0.07)
18:0	13.19	(0.42)	12.92	(0.17)	14.14	(2.33)
20:0	0.18	(0.07)	0.14	(0.01)	0.19	(0.11)
22:0	0.28	(0.08)	0.24	(0.02)	0.26	(0.13)
24:0	0.31	(0.09)	0.29	(0.02)	0.27	(0.15)
16:1n-9	0.36	(0.06)	0.31	(0.06)	0.35	(0.11)
16:1n-7	0.63	(0.07)	0.48	(0.14)	0.52	(0.15)
18:1n-9	9.61	(3.23)	10.08	(1.26)	10.98	(2.4)
18:1n-7	1.52	(0.52)	1.61	(0.04)	1.81	(0.44)
20:1n-11	0.29	(0.04)	0.29	(0.06)	0.30	(0.05)
22:1n-9	0.06	(0.03)	0.05	(0.01)	0.06	(0.04)
24:1n-9	0.16	(0.08)	0.15	(0.03)	0.18	(0.11)
20:3n-9	0.18	(0.04)	0.17	(0.07)	0.18	(0.03)
18:2n-6 LA	13.30	(1.44)	12.02	(1.94)	10.82	(1.41)
18:3n-6	0.08	(0.02)	0.07	(0.02)	0.07	(0.01)
20:2n-6	0.57	(0.08)	0.58	(0.06)	0.57	(0.03)
20:3n-6 GDLA	3.70	(0.28)	3.96	(0.48)	3.68	(0.88)
20:4n-6 ARA	21.04	(0.22)	22.30	(2.17)	19.74	(5.94)
22:2n-6	0.04	(0.02)	0.04	(0.01)	0.06	(0.03)
22:4n-6	1.51	(0.2)	1.27	(0.06)	1.34	(0.08)
22:5n-6	0.58	(0.02)	0.56	(0.07)	0.55	(0.11)
18:3n-3 ALA	0.18	(0.03)	0.14	(0.04)	0.14	(0.03)
20:3n-3	0.03	(0.01)	0.04	(0.01)	0.04	(0.01)
20:4n-3	0.07	(0.02)	0.08	(0.01)	0.06	(0.05)
20:5n-3 EPA	0.29	(0.1)	0.33	(0.05)	0.25	(0.11)
22:5n-3	0.92	(0.06)	1.04	(0.09)	0.90	(0.27)
22:6n-3 DHA	4.40	(0.41)	5.04	(1.47)	4.48	(1.57)
t9, 18:1	0.13	(0.02)	0.11	(0.02)	0.15	(0.02)
t10, 18:1	0.07	(0.01)	0.07	(0.01)	0.09	(0.02)
t11, 18:1	0.07	(0.02)	0.06	(0.02)	0.06	(0.02)
SFA	39.41	(2.41)	38.44	(0.33)	41.82	(6.05)
MUFA	12.59	(3.81)	12.94	(1.58)	14.16	(3.24)
PUFA	46.82	(1.47)	47.58	(1.91)	42.81	(9.31)
n-6 PUFA	40.79	(1.15)	40.77	(0.68)	36.79	(7.33)
n-3 PUFA	5.86	(0.57)	6.65	(1.3)	5.84	(1.99)
trans	0.25	(0.02)	0.23	(0.01)	0.29	(0.05)

略語: SFA 飽和脂肪酸、MUFA 一価不飽和脂肪酸、PUFA 多価不飽和脂肪酸

LA リノール酸、DGLA ジホモγリノレン酸、ARA アラキドン酸、

ALA、αリノレン酸、EPA エイコサペンタエン酸、DHA ドコサヘキサエン酸

n=3

表(3)-2 母体側と胎児側の脂肪酸組成の比較

	(%)				
	母体側		胎児側		
	平均	標準偏差	平均	標準偏差	
14:0	0.40	(0.11)	0.49	(0.17) **	
15:0	0.15	(0.03)	0.17	(0.05) *	
16:0	24.25	(0.83)	24.40	(0.91)	
17:0	0.28	(0.04)	0.29	(0.07)	
18:0	12.63	(0.65)	12.82	(0.69)	
20:0	0.13	(0.01)	0.15	(0.03) ***	
22:0	0.15	(0.02)	0.16	(0.04)	
24:0	0.21	(0.03)	0.20	(0.04)	
16:1n-9	0.24	(0.04)	0.33	(0.1) ***	
16:1n-7	0.66	(0.36)	0.80	(0.39) **	
18:1n-9	9.97	(0.69)	11.13	(1.24) ***	
18:1n-7	1.69	(0.13)	1.69	(0.15)	
20:1n-11	0.25	(0.03)	0.26	(0.04)	
22:1n-9	0.06	(0.02)	0.05	(0.02)	
24:1n-9	0.09	(0.03)	0.08	(0.04)	
20:3n-9	0.16	(0.04)	0.18	(0.04) *	
18:2n-6	LA	10.67	(1.09)	11.32	(1.2) **
18:3n-6		0.08	(0.02)	0.10	(0.02) **
20:2n-6		0.49	(0.08)	0.45	(0.07) ***
20:3n-6	GDLA	5.64	(0.75)	5.15	(0.99) **
20:4n-6	ARA	21.20	(1.46)	20.19	(2.14) **
22:2n-6		0.04	(0.01)	0.04	(0.02)
22:4n-6		1.27	(0.18)	1.29	(0.15)
22:5n-6		0.61	(0.13)	0.57	(0.11) *
18:3n-3	ALA	0.16	(0.05)	0.20	(0.07) **
20:3n-3		0.06	(0.02)	0.06	(0.02)
20:4n-3		0.11	(0.04)	0.11	(0.04)
20:5n-3	EPA	0.30	(0.12)	0.32	(0.16)
22:5n-3		0.96	(0.19)	0.95	(0.16)
22:6n-3	DHA	6.20	(0.99)	5.17	(0.68) ***
t9, 18:1		0.09	(0.02)	0.09	(0.03)
t10, 18:1		0.06	(0.02)	0.06	(0.02)
t11, 18:1		0.06	(0.03)	0.07	(0.02)
SFA		38.18	(0.73)	38.66	(0.76) **
MUFA		12.92	(1.1)	14.31	(1.72) ***
PUFA		47.87	(1.36)	46.02	(2.01) ***
n-6 PUFA		39.96	(1.65)	39.07	(2.36) **
n-3 PUFA		7.76	(1.25)	6.78	(0.89) ***
trans		0.20	(0.04)	0.21	(0.05)

略語: SFA 飽和脂肪酸、MUFA 一価不飽和脂肪酸、PUFA 多価不飽和脂肪酸

LA リノール酸、DGLA ジホモγリノレン酸、ARA アラキドン酸、

ALA、αリノレン酸、EPA エイコサペンタエン酸、DHA ドコサヘキサエン酸

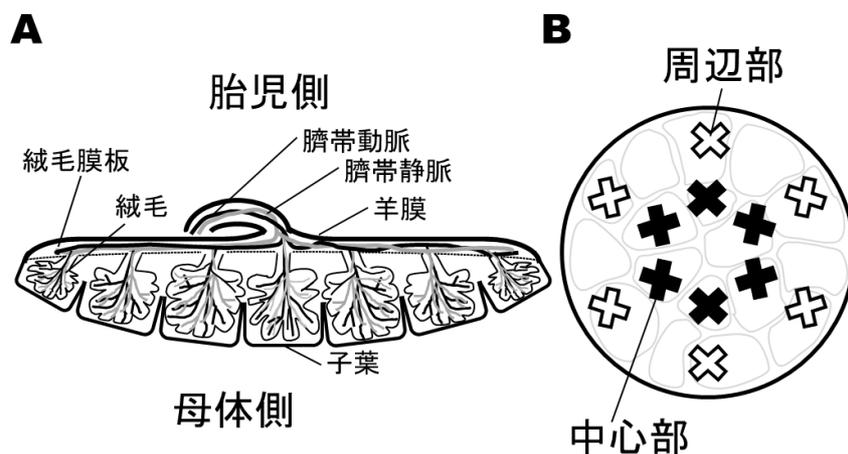
n=19, 対応のあるt検定, *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

側が高くなり、同じ胎盤でも胎児側と母体側では異なる部位として扱う必要があることが示唆された。ただし、ほとんどの脂肪酸で胎児側-母体側の違いは個体間の違いより小さく、胎盤の脂肪酸組成の測定は、胎児側-母体側のどちらか一方で十分であると判断した。そこで、試料採取の利便性から脂肪酸組成の測定は母体側に統一することとした。

胎盤の周辺部は、母体側と胎児側がつながる部分であり、同じ母体側でも周辺部の脂肪酸組成が異なる可能性が考えられた。そこで、胎盤5検体の母体側中心部と周辺部からそれぞれ6か所ずつ（計12か所）試料を採取、脂肪酸組成を分析し、変動係数の比較を行った。その結果、胎盤5検体のうち2検体で、周辺側部の脂肪酸組成の変動が大きいことが示された（表(3)-3, 組成比1%以上の脂肪酸のみを示した）。

さらに、胎盤毎に中心部と周辺部の脂肪酸組成の差を、対応のあるt検定で解析したところ、16:0(パルミチン酸)や22:5n-3などで有意に異なることが示された。しかし、これらの違いも個体間の差よりは小さく、中心部-周辺部のどちらか一方で十分であると判断した。最終的に、周辺部の変動係数が大きい個体があったことから、試料採取は母体側の中央部に統一することが望ましいと結論づけられた。

これまでに875件の胎盤試料を入手し、そのうち500件分で脂肪酸分析を進め、精査が終わった495件のデータの脂肪酸組成について表(3)-4にまとめた。495件の脂肪酸組成の平均値と中央値はほぼ一致し、胎盤脂肪酸の分布はほぼ対照であることが示唆された。ただし、D'Agostino-Pearson検定により分布の正規性を検定したところ、正規分布に従うと示唆されたのは、C18:0(ステアリン酸)、C18:1n-7(パルミトオレイン酸)、18:2n-6(リノール酸)、及びARAの4種であった。他の脂肪酸については尖度のみ大きい値を示した17:0以外は、歪度と尖度がともに正に大きく、これらの脂肪酸分布が右側に偏った太い裾を持つことが示された。これらの脂肪酸のヒストグラムを図(3)-8~11に示す。図(3)-11の20:5n-3(エイコサペンタエン酸)に代表されるように、脂肪酸の分布は、歪度と尖度から推察されたとおり、分布が右側に偏った太い裾を持つことが示された。すなわち、これらの脂肪酸は、ほとんどの個体がほぼ同じような脂肪酸組成比を持つ一方、一部の個体では他よりも高い組成比を持つことが明らかになった。



図(3)-7 胎盤試料採取箇所による脂肪酸組成の違いの検討. A: 母体側と胎児側の比較、B: 母体側の周辺と中心部の比較

表(3)-3 個々の胎盤の中央部と周辺部の脂肪酸組成の比較

	(%)						(%)								
	中央部			周辺部			中央部			周辺部					
	平均	(標準偏差)	変動係数	平均	(標準偏差)	変動係数	平均	(標準偏差)	変動係数	平均	(標準偏差)	変動係数			
Placenta 1						Placenta 4									
16:0	24.90	(0.32)	1.27	23.96	(0.58)	2.41 *	16:0	26.42	(0.41)	1.56	25.18	(0.52)	2.05 *		
18:0	12.34	(0.25)	2.05	12.48	(0.51)	4.06	18:0	12.09	(0.3)	2.49	12.18	(0.19)	1.60		
18:1n-9	9.85	(0.34)	3.42	10.67	(1.39)	13.03	18:1n-9	9.98	(0.76)	7.60	10.17	(1.12)	11.03		
18:1n-7	1.54	(0.03)	2.09	1.54	(0.13)	8.56	18:1n-7	1.56	(0.04)	2.73	1.55	(0.06)	3.57		
18:2n-6	LA	11.29	(0.38)	3.36	11.40	(0.81)	7.12	18:2n-6	LA	12.63	(0.8)	6.30	12.71	(1.45)	11.43
20:3n-6	GDLA	5.82	(0.2)	3.37	5.38	(0.69)	12.82	20:3n-6	GDLA	5.16	(0.46)	8.88	5.10	(0.63)	12.42
20:4n-6	ARA	21.84	(0.71)	3.26	20.83	(1.92)	9.20	20:4n-6	ARA	19.73	(0.92)	4.64	19.64	(1.37)	6.98
22:4n-6		0.99	(0.07)	6.62	1.16	(0.12)	10.65 *	22:4n-6		1.00	(0.16)	16.09	1.11	(0.06)	5.19
22:5n-6		0.44	(0.02)	5.49	0.47	(0.04)	7.49	22:5n-6		0.42	(0.03)	7.69	0.46	(0.05)	10.44
22:5n-3		1.01	(0.03)	3.17	1.14	(0.08)	7.16 *	22:5n-3		0.77	(0.06)	8.29	0.89	(0.02)	14.57 *
22:6n-3	DHA	5.82	(0.63)	10.74	6.16	(0.93)	15.15	22:6n-3	DHA	5.47	(0.5)	9.10	5.90	(0.85)	14.32
SFA		38.25	(0.52)	1.37	37.69	(0.31)	0.83	SFA		39.73	(0.28)	0.70	38.66	(0.32)	0.83 *
MUFA		12.40	(0.44)	3.53	13.38	(1.83)	13.65	MUFA		12.71	(0.89)	7.01	12.94	(1.38)	10.65
PUFA		48.54	(0.86)	1.78	48.05	(2.22)	4.63	PUFA		46.71	(1.11)	2.38	47.43	(1.13)	2.58
n-6 PUFA		40.90	(0.58)	1.41	39.86	(1.62)	4.07	n-6 PUFA		39.54	(0.67)	1.70	39.66	(0.67)	1.68
n-3 PUFA		7.48	(0.59)	7.88	8.02	(0.71)	8.82	n-3 PUFA		7.08	(0.51)	7.23	7.68	(0.76)	9.91
Placenta 2						Placenta 5									
16:0	25.22	(0.31)	1.22	24.56	(0.2)	0.80 *	16:0	25.23	(0.31)	1.25	24.59	(0.44)	1.81 *		
18:0	12.69	(0.15)	1.18	12.62	(0.13)	1.06	18:0	12.56	(0.22)	1.73	12.75	(0.22)	1.72		
18:1n-9	9.74	(0.6)	6.19	9.35	(0.38)	4.07	18:1n-9	10.13	(0.4)	3.98	10.26	(0.52)	5.07		
18:1n-7	1.51	(0.01)	0.84	1.48	(0.01)	0.86 *	18:1n-7	1.63	(0.02)	1.08	1.64	(0.04)	2.46		
18:2n-6	LA	11.83	(0.51)	4.30	11.38	(0.4)	3.54	18:2n-6	LA	12.60	(0.35)	2.77	12.36	(0.44)	3.58
20:3n-6	GDLA	4.48	(0.21)	4.61	4.65	(0.12)	2.65	20:3n-6	GDLA	4.63	(0.16)	3.37	4.57	(0.24)	5.29
20:4n-6	ARA	22.40	(0.77)	3.44	23.05	(0.54)	2.34	20:4n-6	ARA	20.91	(0.29)	1.37	20.83	(0.39)	1.87
22:4n-6		1.10	(0.06)	5.65	1.24	(0.04)	3.31 *	22:4n-6		0.76	(0.02)	2.39	0.88	(0.06)	6.46 *
22:5n-6		0.45	(0.01)	2.68	0.51	(0.02)	2.98 *	22:5n-6		0.31	(0.01)	3.64	0.34	(0.02)	4.84 *
22:5n-3		0.86	(0.04)	4.98	0.97	(0.03)	3.52 *	22:5n-3		0.88	(0.01)	1.63	0.99	(0.04)	3.81 *
22:6n-3	DHA	5.33	(0.33)	6.13	5.84	(0.26)	4.46 *	22:6n-3	DHA	6.03	(0.25)	4.11	6.30	(0.37)	5.86
SFA		39.15	(0.21)	0.53	38.39	(0.16)	0.41 *	SFA		38.88	(0.23)	0.59	38.50	(0.19)	0.49 *
MUFA		12.31	(0.73)	5.93	11.88	(0.45)	3.77	MUFA		12.86	(0.46)	3.58	13.04	(0.65)	4.97
PUFA		47.78	(0.61)	1.28	48.94	(0.35)	0.72 *	PUFA		47.45	(0.32)	0.67	47.59	(0.53)	1.12
n-6 PUFA		40.84	(0.41)	0.99	41.41	(0.32)	0.76	n-6 PUFA		39.72	(0.16)	0.39	39.51	(0.21)	0.54
n-3 PUFA		6.76	(0.24)	3.57	7.35	(0.24)	3.29 *	n-3 PUFA		7.59	(0.23)	3.03	7.94	(0.37)	4.67
Placenta 3						略語: SFA 飽和脂肪酸、MUFA 一価不飽和脂肪酸、PUFA 多価不飽和脂肪酸									
16:0	25.41	(0.33)	1.30	24.88	(0.34)	1.39	16:0	25.23	(0.31)	1.25	24.59	(0.44)	1.81 *		
18:0	11.78	(0.29)	2.46	11.68	(0.18)	1.50	18:0	12.56	(0.22)	1.73	12.75	(0.22)	1.72		
18:1n-9	10.54	(0.25)	2.35	11.17	(0.49)	4.36 *	18:1n-9	10.13	(0.4)	3.98	10.26	(0.52)	5.07		
18:1n-7	1.70	(0.01)	0.61	1.70	(0.03)	1.96	18:1n-7	1.63	(0.02)	1.08	1.64	(0.04)	2.46		
18:2n-6	LA	11.25	(0.3)	2.70	11.33	(0.37)	3.26	18:2n-6	LA	12.60	(0.35)	2.77	12.36	(0.44)	3.58
20:3n-6	GDLA	4.22	(0.03)	0.76	4.02	(0.18)	4.40 *	20:3n-6	GDLA	4.63	(0.16)	3.37	4.57	(0.24)	5.29
20:4n-6	ARA	24.49	(0.44)	1.82	24.11	(0.82)	3.41	20:4n-6	ARA	20.91	(0.29)	1.37	20.83	(0.39)	1.87
22:4n-6		1.03	(0.05)	5.31	1.14	(0.05)	4.41 *	22:4n-6		0.76	(0.02)	2.39	0.88	(0.06)	6.46 *
22:5n-6		0.61	(0.03)	4.23	0.62	(0.04)	5.65	22:5n-6		0.31	(0.01)	3.64	0.34	(0.02)	4.84 *
22:5n-3		0.53	(0.05)	9.95	0.55	(0.02)	4.34	22:5n-3		0.88	(0.01)	1.63	0.99	(0.04)	3.81 *
22:6n-3	DHA	4.51	(0.25)	5.45	4.71	(0.24)	5.01	22:6n-3	DHA	6.03	(0.25)	4.11	6.30	(0.37)	5.86
SFA		38.27	(0.47)	1.23	37.68	(0.38)	1.01	SFA		38.88	(0.23)	0.59	38.50	(0.19)	0.49 *
MUFA		13.27	(0.31)	2.33	13.95	(0.58)	4.17 *	MUFA		12.86	(0.46)	3.58	13.04	(0.65)	4.97
PUFA		47.72	(0.45)	0.94	47.57	(0.78)	1.63	PUFA		47.45	(0.32)	0.67	47.59	(0.53)	1.12
n-6 PUFA		42.12	(0.54)	1.29	41.73	(0.71)	1.71	n-6 PUFA		39.72	(0.16)	0.39	39.51	(0.21)	0.54
n-3 PUFA		5.44	(0.17)	3.09	5.68	(0.22)	3.88	n-3 PUFA		7.59	(0.23)	3.03	7.94	(0.37)	4.67

略語: SFA 飽和脂肪酸、MUFA 一価不飽和脂肪酸、PUFA 多価不飽和脂肪酸
 LA リノール酸、DGLA ジホモγリノレン酸、ARA アラキドン酸、
 ALA、αリノレン酸、EPA エイコサペンタエン酸、DHA ドコサヘキサエン酸
 n=6, *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

表(3)-4 胎盤の脂肪酸組成の記述統計 (n=495)

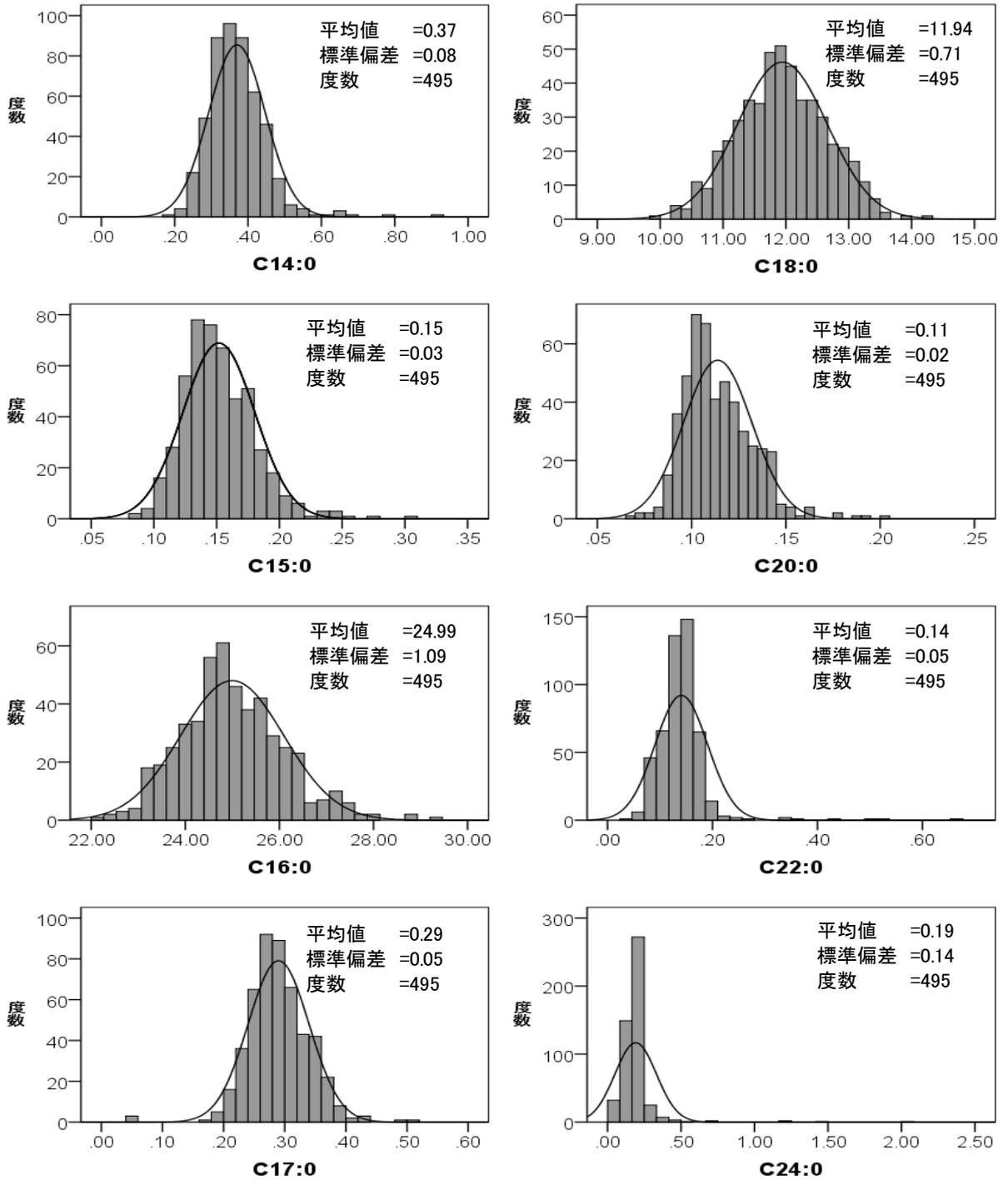
		(%)						
		平均	標準偏差	最小値	中央値	最大値	歪度	尖度
14:0		0.37	(0.08)	0.20	0.36	0.93	1.63	7.62
15:0		0.15	(0.03)	0.08	0.15	0.30	0.92	2.23
16:0		24.99	(1.09)	22.13	24.89	29.25	0.43	0.55
17:0		0.29	(0.05)	0.04	0.29	0.51	-0.16	3.49
18:0		11.94	(0.72)	9.86	11.92	14.18	0.04	-0.24
20:0		0.11	(0.02)	0.07	0.11	0.20	0.97	2.07
22:0		0.14	(0.06)	0.04	0.14	0.66	4.59	37.09
24:0		0.19	(0.15)	0.00	0.18	2.03	7.95	84.55
16:1n-9		0.29	(0.06)	0.17	0.28	0.66	1.31	4.87
16:1n-7		0.63	(0.18)	0.28	0.61	2.00	1.74	8.49
18:1n-9		10.05	(0.83)	8.21	10.00	13.64	0.53	0.80
18:1n-7		1.66	(0.15)	1.22	1.66	2.06	0.02	0.07
20:1n-11		0.24	(0.04)	0.13	0.23	0.38	0.38	0.63
22:1n-9		0.05	(0.02)	0.00	0.05	0.16	0.97	6.22
24:1n-9		0.08	(0.05)	0.00	0.08	0.43	3.92	26.83
20:3n-9		0.15	(0.04)	0.09	0.15	0.28	0.64	0.51
18:2n-6	LA	11.28	(1.2)	7.94	11.24	15.25	0.22	0.19
18:3n-6		0.09	(0.02)	0.05	0.08	0.19	0.81	1.49
20:2n-6		0.44	(0.06)	0.31	0.44	0.66	0.47	0.40
20:3n-6	GDLA	5.15	(0.74)	3.05	5.10	7.65	0.53	0.51
20:4n-6	ARA	21.28	(1.63)	16.45	21.26	25.55	-0.06	-0.25
22:2n-6		0.04	(0.03)	0.00	0.04	0.41	8.52	126.57
22:4n-6		1.12	(0.21)	0.63	1.11	2.53	0.77	4.06
22:5n-6		0.54	(0.17)	0.19	0.53	1.38	0.84	1.55
18:3n-3	ALA	0.15	(0.04)	0.06	0.15	0.33	1.09	2.87
20:3n-3		0.04	(0.02)	0.00	0.04	0.12	0.38	1.95
20:4n-3		0.11	(0.06)	0.03	0.10	0.42	2.03	7.40
20:5n-3	EPA	0.37	(0.2)	0.08	0.32	1.38	1.81	4.62
22:5n-3		0.98	(0.22)	0.44	0.95	1.75	0.62	0.40
22:6n-3	DHA	6.11	(1.03)	3.22	6.07	10.66	0.23	0.33
t9,18:1		0.09	(0.03)	0.04	0.08	0.19	1.25	3.23
t10,18:1		0.06	(0.03)	0.00	0.05	0.18	1.42	3.45
t11,18:1		0.05	(0.02)	0.02	0.05	0.11	0.70	0.56
SFA		38.19	(1.08)	35.50	38.11	43.10	0.56	0.95
MUFA		12.99	(1.07)	10.43	12.95	17.65	0.54	0.89
PUFA		47.85	(1.46)	42.43	47.93	51.59	-0.35	0.66
n-6 PUFA		39.94	(1.61)	33.98	40.01	43.78	-0.37	0.64
n-3 PUFA		7.76	(1.34)	4.01	7.64	13.61	0.41	0.64
trans		0.19	(0.05)	0.09	0.19	0.37	0.64	0.51

略語: SFA 飽和脂肪酸、MUFA 一価不飽和脂肪酸、PUFA 多価不飽和脂肪酸

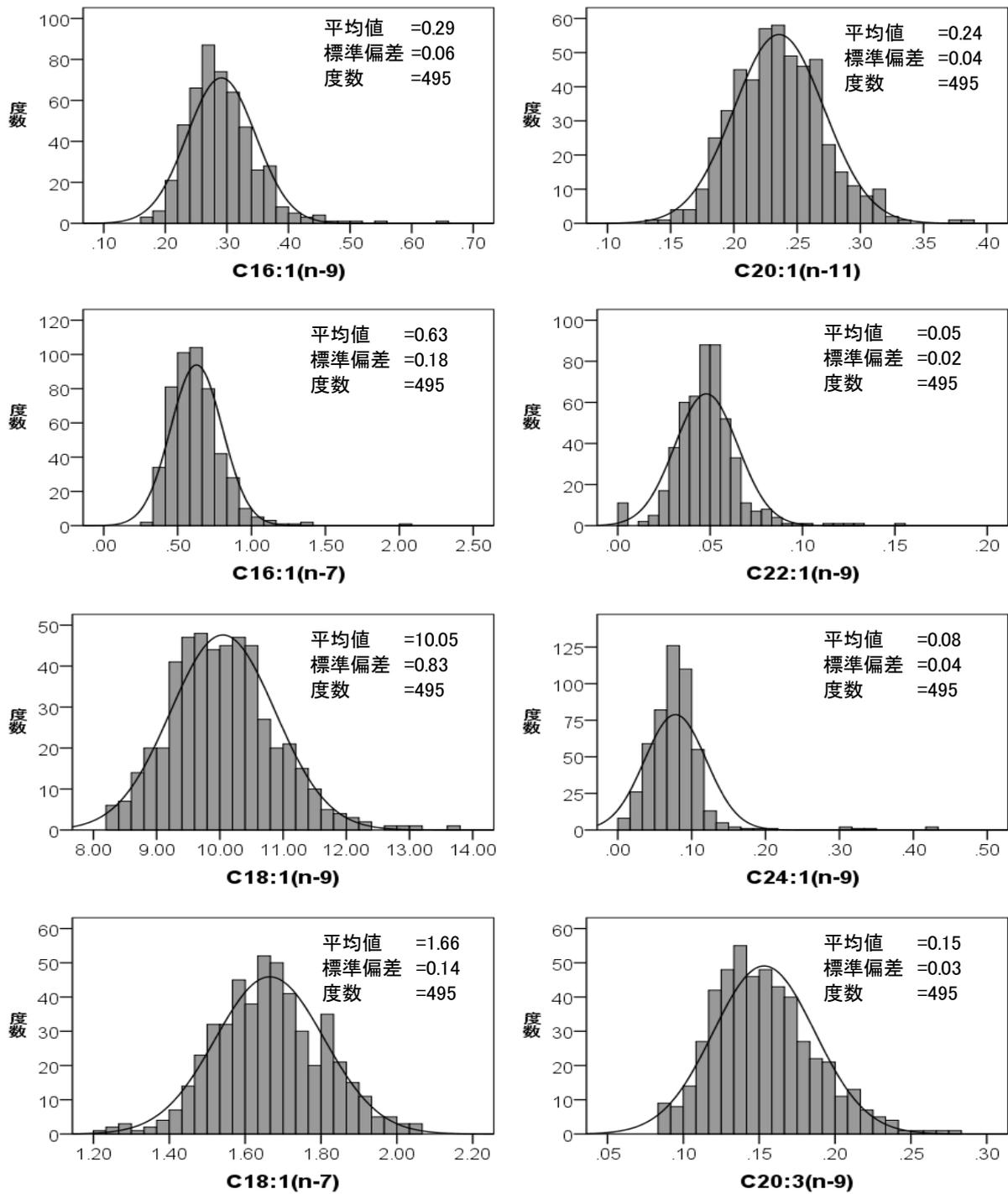
LA リノール酸、DGLA ジホモγリノレン酸、ARA アラキドン酸、

ALA、αリノレン酸、EPA エイコサペンタエン酸、DHA ドコサヘキサエン酸

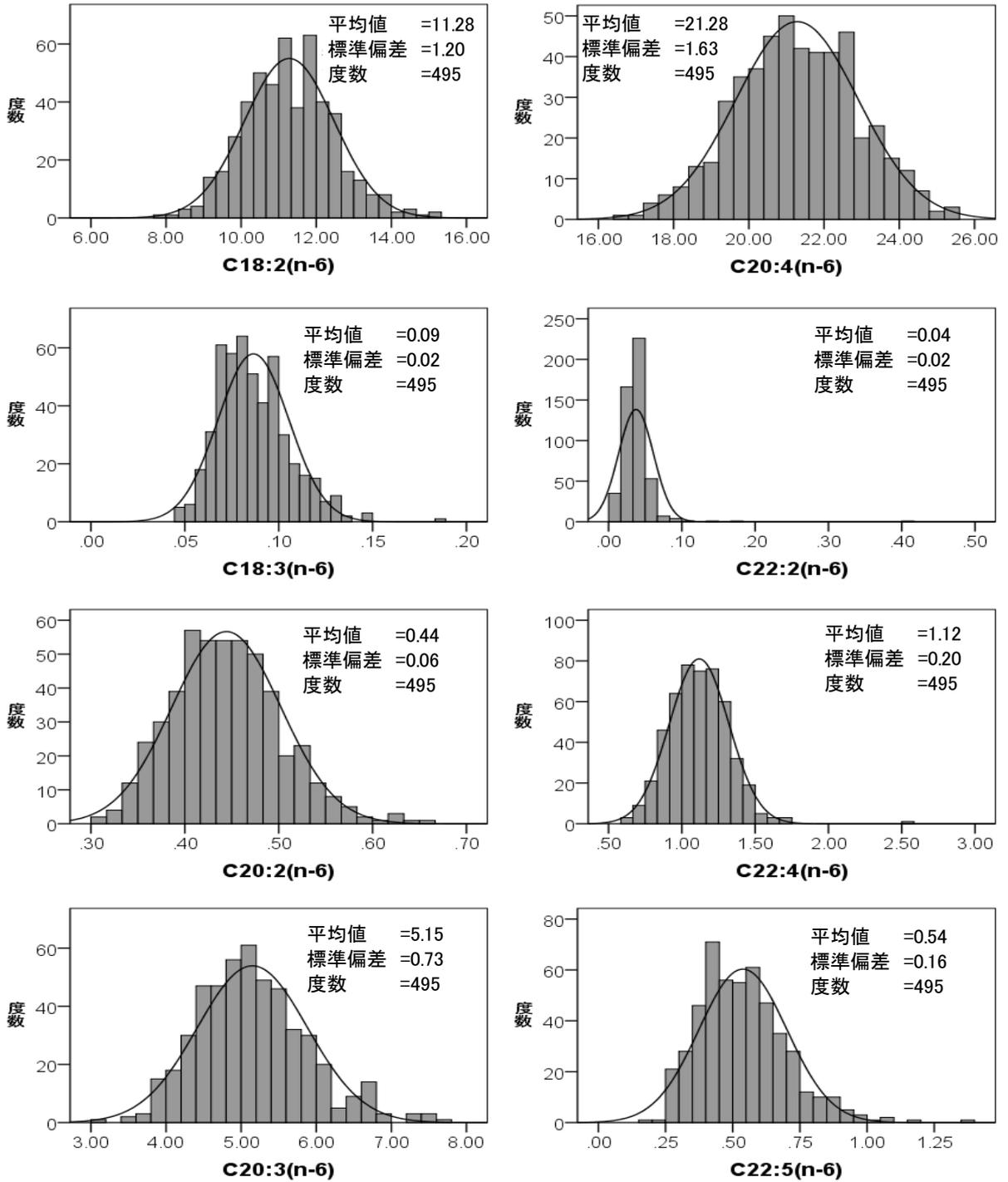
n=495



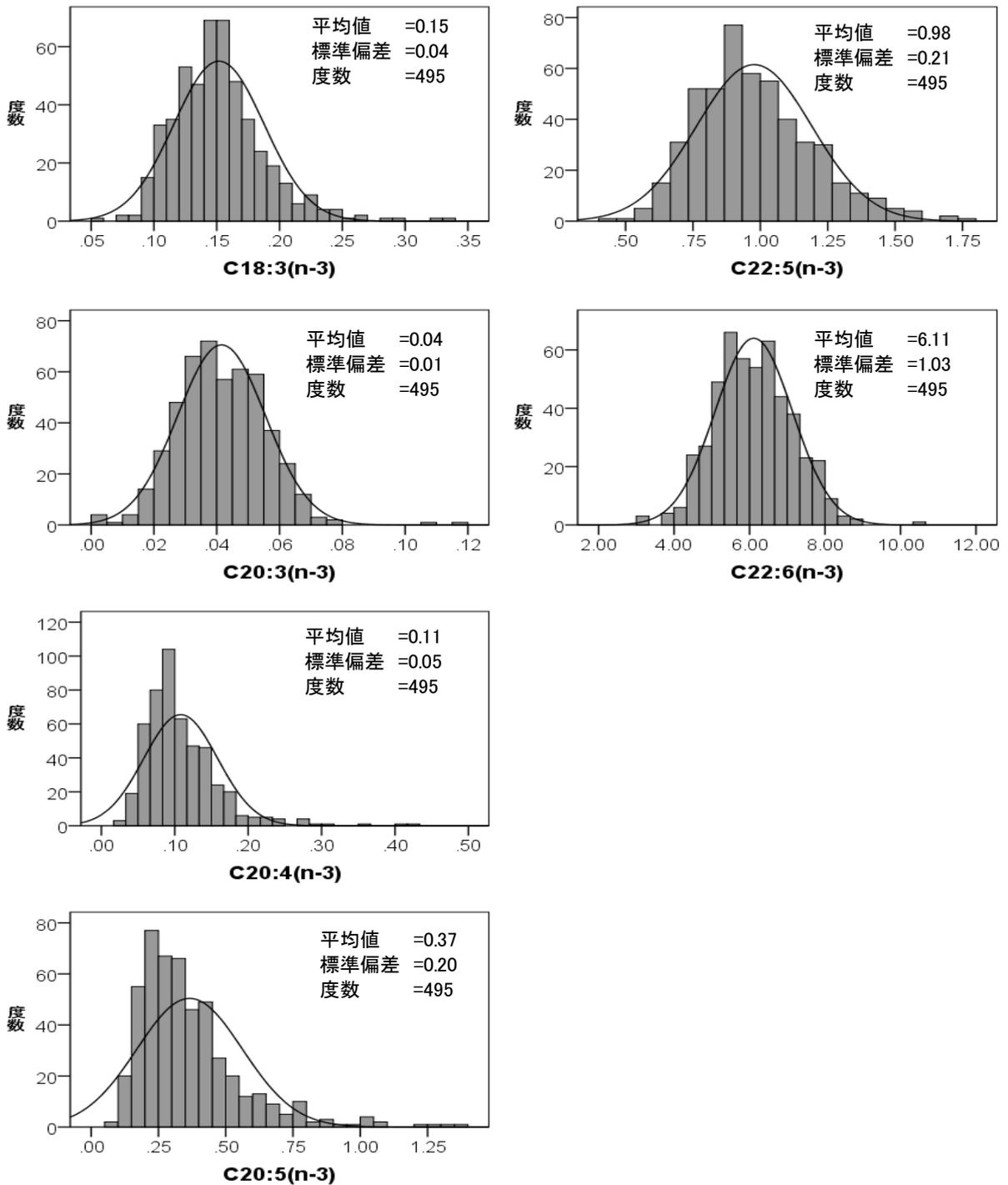
図(3)-8 胎盤脂質の飽和脂肪酸のヒストグラム



図(3)-9 胎盤脂質の一価不飽和脂肪酸およびn-9多価不飽和脂肪酸のヒストグラム

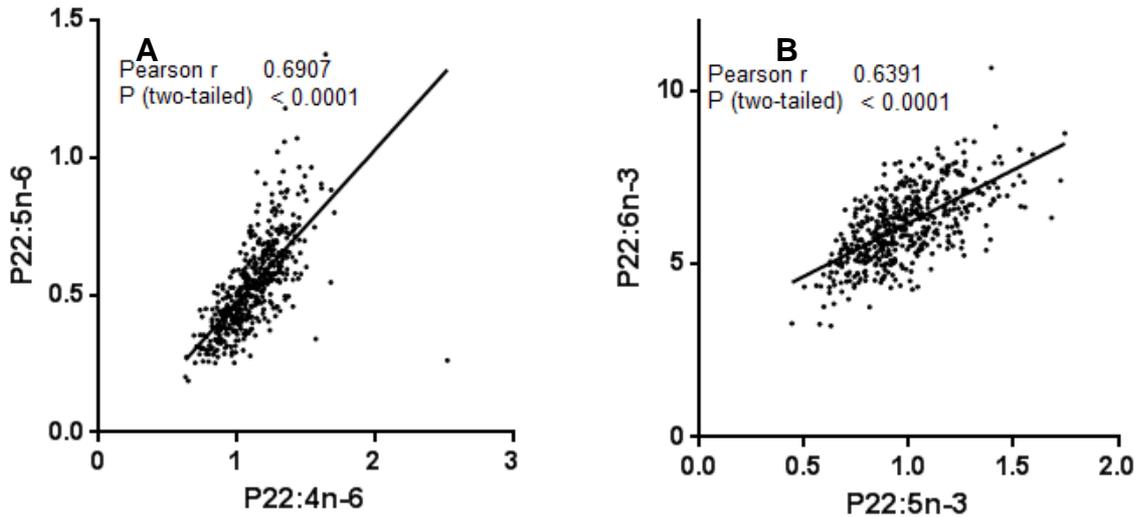


図(3)-10 胎盤脂質のn-6系多価不飽和脂肪酸のヒストグラム

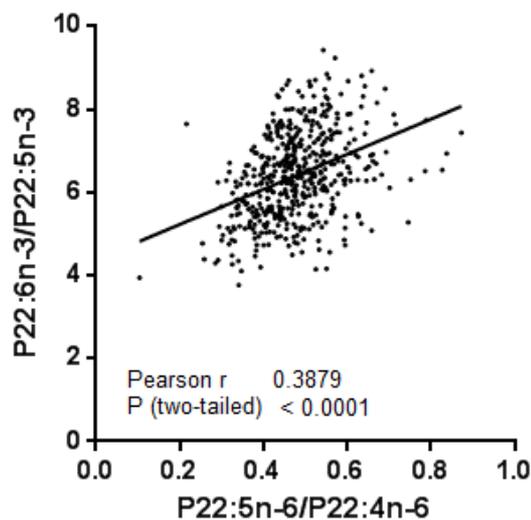


図(3)-11 胎盤脂質のn-3系多価不飽和脂肪酸のヒストグラム

次に胎盤の脂肪酸同士の相関関係を検討した。相関係数を表(3)-5に示したが、多くの脂肪酸の間で有意な相関係数が観察された。特に、長鎖の飽和脂肪酸同士、炭素数の近い単価不飽和脂肪酸同士、及び炭素数20以上のn-6系またはn-3系脂肪酸同士など脂肪酸合成の反応系で関連性の強い脂肪酸同士の上に大きな相関係数が認められた。また、n-6系脂肪酸とn-3系脂肪酸の間では有意な逆相関係数が観察された。一方で、ARAの前駆体であるリノール酸(18:2n-6)が、代謝に関連するn-6系脂肪酸とは逆相関するなど、代謝生成物からのフィードバック阻害と考えられる挙動も観察された。



図(3)-12 胎盤の $\Delta 6$ 不飽和化酵素に参与する脂肪酸の相関図. A: 22:4n-6 vs 22:5n-6, B: 22:5n-3 vs 22:6n-3, P; placenta

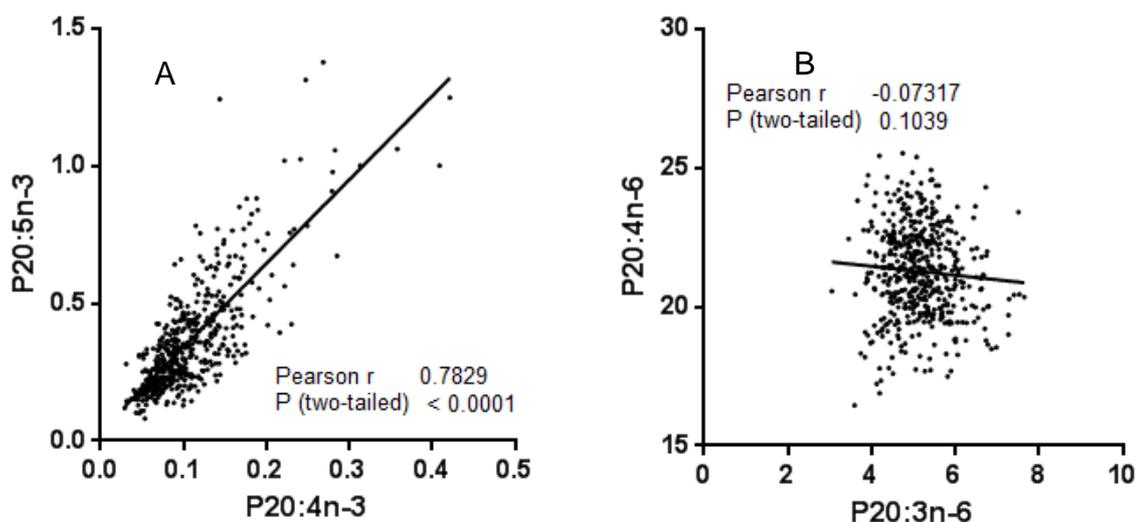


図(3)-13 胎盤での $\Delta 6$ 不飽和化酵素活性指標の関係 P; placenta

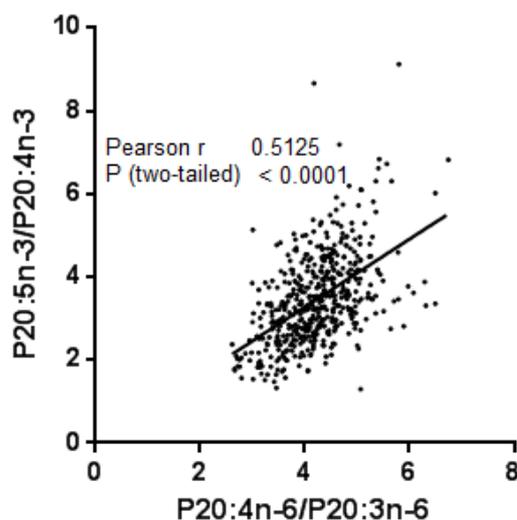
表(3)-5 胎盤脂肪酸同士の相関

	P16:0	P18:0	P20:0	P22:0	P24:0	P16:1n7	P18:1n9	P20:1n11	P22:1n9	P24:1n9	P20:3n9	P18:2n6	P16:3n6	P20:2n6	P22:2n6	P24:2n6	P20:3n6	P18:3n6	P20:3n3	P22:3n3	P24:3n3	P20:5n3	P22:5n3	P24:5n3	(%)
P16:0	1																								
P18:0	-0.384	1																							
P20:0	0.427	0.151	1																						
P22:0	0.477	0.217	0.477	1																					
P24:0	0.550	0.217	0.550	0.550	1																				
P16:1n7	-0.459	-0.127	-0.160	-0.003	1																				
P18:1n9	-0.330	-0.033	-0.062	-0.043	0.428	1																			
P20:1n11	-0.054	0.192	-0.032	0.191	0.598	0.000	1																		
P22:1n9	-0.025	0.219	0.191	0.191	0.106	0.485	0.191	1																	
P24:1n9	0.029	0.357	0.357	0.867	0.068	0.068	0.170	0.191	0.258	1															
P20:3n9	-0.134	0.085	0.171	0.068	-0.040	0.068	0.197	0.072	0.258	0.143	1														
P18:2n6	-0.059	-0.114	-0.128	-0.088	-0.045	0.000	0.068	0.197	-0.079	-0.128	-0.314	1													
P16:3n6	-0.059	-0.114	-0.128	-0.088	-0.045	0.000	0.068	0.197	-0.079	-0.128	-0.314	0.088	1												
P20:2n6	-0.470	0.228	0.334	0.237	0.264	0.185	0.185	0.185	0.237	0.264	0.185	0.185	0.185	1											
P20:3n6	-0.177	0.056	0.200	0.200	0.200	0.200	0.200	0.200	0.200	0.200	0.200	0.200	0.200	0.200	1										
P18:3n6	-0.059	-0.114	-0.082	-0.082	-0.082	-0.082	-0.082	-0.082	-0.082	-0.082	-0.082	-0.082	-0.082	-0.082	-0.082	1									
P20:3n3	-0.303	0.006	0.194	0.382	0.135	-0.065	0.032	0.199	0.375	0.330	0.014	0.162	0.162	0.057	0.490	0.149	0.287	0.463	0.143	0.143	0.143	0.143	0.143	0.143	0.143
P22:3n3	-0.303	0.006	0.194	0.382	0.135	-0.065	0.032	0.199	0.375	0.330	0.014	0.162	0.162	0.057	0.490	0.149	0.287	0.463	0.143	0.143	0.143	0.143	0.143	0.143	0.143
P20:4n3	0.074	0.148	-0.093	0.008	-0.024	-0.013	0.109	-0.064	0.075	0.012	-0.032	0.097	-0.079	-0.165	-0.178	-0.165	-0.178	-0.165	-0.178	-0.165	-0.178	-0.165	-0.178	-0.165	-0.178
P22:4n3	0.148	-0.093	0.008	-0.024	-0.013	0.109	-0.064	0.075	0.012	-0.032	0.097	-0.079	-0.165	-0.178	-0.165	-0.178	-0.165	-0.178	-0.165	-0.178	-0.165	-0.178	-0.165	-0.178	-0.165
P20:5n3	-0.137	0.040	0.116	0.128	0.000	-0.003	-0.199	0.038	0.095	0.077	-0.032	-0.112	-0.165	-0.147	0.078	-0.344	-0.001	-0.435	0.309	0.309	0.309	0.309	0.309	0.309	0.309
P22:5n3	-0.137	0.040	0.116	0.128	0.000	-0.003	-0.199	0.038	0.095	0.077	-0.032	-0.112	-0.165	-0.147	0.078	-0.344	-0.001	-0.435	0.309	0.309	0.309	0.309	0.309	0.309	0.309
P24:5n3	-0.198	-0.032	-0.002	0.090	-0.006	-0.136	-0.295	-0.189	0.022	0.029	-0.178	-0.214	0.058	-0.008	0.064	-0.257	-0.075	-0.236	0.165	0.165	0.165	0.165	0.165	0.165	0.165

略語: P placenta, LA リン酸, DGLA ジドヒドロキシルリン酸, EPA アラキドン酸, ALA αリノレン酸, EPA エイコサペンタエン酸, DHA トコサヘキサエン酸
n=495, Pearson相関係数, *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001



図(3)-14 胎盤の $\Delta 5$ 不飽和化酵素に関与する脂肪酸の相関図. A: 20:4n-3 vs 20:5n-3, B: 20:3n-6 vs 20:4n-6, P; placenta



図(3)-15 胎盤での $\Delta 5$ 不飽和化酵素活性指標の関係. P; placenta

本サブテーマでは、妊娠期におけるDHA要求量の増加に伴う、 α -リノレン酸からのDHA生合成の関与について明らかにすることを目的としていた。通常の生体内生理活性物質であれば、代謝経路の解析は、最終生成物(DHA)や主要な中間生成物(エイコサペンタエン酸)に着目して実施可能であるが、エイコサペンタエン酸及びDHAは魚介類に豊富に含まれるため、食事による影響が避けられない。そこでこの問題を回避するため、通常の食事には含まれない、22:4n-6、22:5n-6、22:5n-3、及び20:4n-3などの代謝産物に着目した。

すなわち、n-6系列とn-3系列の脂肪酸は共通の代謝酵素により代謝変換される。DHAはエイコサペンタエン酸から鎖長延長して生成した22:5n-3がペルオキシソームでさらなる鎖長延長を受け、 $\Delta 6$ 不飽和化及び β 酸化を経て生合成されるが、その反応の律速酵素は $\Delta 6$ 不飽和化酵素と考え

表(3)-6 胎盤、臍帯血、母体血の脂肪酸組成

	(%)														
	胎盤					臍帯血赤血球					母体血赤血球				
	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
12:0	-	-	-	-	-	0.11	0.10	0.00	0.10	0.94	0.11	0.10	0.00	0.10	0.66
14:0	0.37	0.08	0.20	0.36	0.93	0.44	0.07	0.15	0.44	0.77	0.45	0.08	0.10	0.44	0.89
15:0	0.15	0.03	0.08	0.15	0.30	0.09	0.03	0.00	0.09	0.27	0.11	0.04	0.00	0.11	0.50
16:0	25.09	1.10	22.13	25.00	29.25	27.00	0.97	22.98	26.90	32.52	24.68	0.98	20.43	24.58	29.13
17:0	0.29	0.05	0.04	0.29	0.51	0.25	0.05	0.17	0.24	0.73	0.26	0.04	0.09	0.26	0.38
18:0	11.98	0.69	10.18	11.96	14.18	18.22	1.34	14.80	17.96	30.11	15.80	1.12	12.42	15.58	21.74
20:0	0.11	0.02	0.07	0.11	0.20	0.50	0.07	0.24	0.49	0.96	0.35	0.05	0.22	0.35	0.70
22:0	0.14	0.05	0.04	0.13	0.66	1.05	0.24	0.00	1.06	3.29	1.28	0.55	0.00	1.19	7.19
23:0	-	-	-	-	-	0.10	0.07	0.00	0.10	0.98	0.23	0.14	0.00	0.19	1.13
24:0	0.19	0.16	0.00	0.18	2.03	3.87	0.73	1.41	3.84	11.51	3.40	0.43	1.20	3.40	4.90
16:1(n-9)	0.29	0.06	0.17	0.28	0.66	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16:1	0.62	0.16	0.34	0.61	1.39	0.44	0.10	0.01	0.44	0.84	0.32	0.12	0.04	0.29	0.89
18:1(n-9)	10.02	0.80	8.21	9.98	13.64	9.94	0.72	6.96	9.91	11.99	12.73	0.77	10.40	12.66	18.24
18:1(n-7)	1.67	0.14	1.22	1.66	2.06	1.60	0.17	1.06	1.59	2.26	1.11	0.16	0.04	1.11	1.40
20:1(n-11)	0.24	0.04	0.13	0.23	0.38	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20:1n-9	-	-	-	-	-	0.14	0.06	0.00	0.13	0.62	0.24	0.04	0.15	0.24	0.47
22:1(n-9)	0.05	0.02	0.00	0.05	0.13	0.08	0.04	0.02	0.07	0.22	0.07	0.04	0.00	0.07	0.24
24:1(n-9)	0.08	0.04	0.00	0.07	0.43	3.00	0.42	1.02	3.02	4.65	4.11	0.51	1.48	4.14	6.28
20:3(n-9)	0.15	0.03	0.09	0.15	0.28	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18:2(n-6) LA	11.28	1.14	8.15	11.26	14.94	4.20	0.50	2.81	4.18	5.85	9.18	0.88	7.13	9.10	11.91
18:3(n-6)	0.08	0.02	0.05	0.08	0.15	0.03	0.03	0.00	0.01	0.22	0.01	0.01	0.00	0.01	0.07
20:2(n-6)	0.44	0.06	0.31	0.44	0.62	0.18	0.10	0.00	0.16	0.94	0.25	0.05	0.03	0.25	0.60
20:3(n-6) GDLA	5.14	0.74	3.05	5.09	7.65	2.46	0.44	1.38	2.37	3.65	1.31	0.24	0.75	1.30	2.30
20:4(n-6) ARA	21.28	1.60	16.45	21.24	25.55	15.32	1.42	9.05	15.36	19.56	11.60	1.06	7.39	11.69	14.14
22:2(n-6)	0.04	0.03	0.00	0.04	0.41	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
22:4(n-6)	1.11	0.21	0.63	1.11	2.53	2.92	0.46	1.07	2.89	5.06	1.96	0.46	0.25	1.94	4.31
22:5(n-6)	0.53	0.16	0.19	0.51	1.02	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18:3(n-3) ALA	0.15	0.03	0.08	0.15	0.33	0.04	0.04	0.00	0.04	0.60	0.23	0.07	0.11	0.22	1.10
20:3(n-3)	0.04	0.01	0.00	0.04	0.08	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20:4(n-3)	0.11	0.05	0.03	0.10	0.42	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20:5(n-3) EPA	0.37	0.20	0.08	0.32	1.38	0.36	0.40	0.00	0.26	4.12	0.84	0.47	0.14	0.71	3.44
22:5(n-3)	0.97	0.22	0.44	0.94	1.75	0.75	0.23	0.29	0.72	1.64	1.91	0.30	1.08	1.90	3.47
22:6(n-3) DHA	6.05	1.03	3.22	6.02	8.96	6.92	1.03	3.36	6.90	10.21	7.47	1.07	3.26	7.44	10.83
t9,18:1	0.09	0.02	0.04	0.08	0.19	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
t10,18:1	0.06	0.02	0.00	0.05	0.18	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
t11, 18:1	0.05	0.02	0.02	0.05	0.11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SFA	38.34	1.07	35.50	38.26	43.10	51.63	1.92	47.96	51.30	65.84	46.66	1.51	43.70	46.44	53.97
MUFA	12.96	1.03	10.77	12.91	17.65	15.20	0.99	9.51	15.16	18.02	18.57	0.91	15.71	18.52	22.92
PUFA	47.74	1.44	42.43	47.77	51.17	33.17	1.99	21.89	33.35	37.78	34.76	1.60	25.13	34.88	38.67
n-6 PUFA	39.91	1.58	33.98	40.00	43.53	25.11	1.73	16.84	25.14	29.84	24.31	1.67	17.89	24.38	29.51
n-3 PUFA	7.68	1.35	4.01	7.58	12.42	8.06	1.39	3.70	7.99	12.82	10.45	1.61	4.90	10.41	15.28
trans	0.19	0.05	0.10	0.19	0.37	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

n=386

略語: SFA 飽和脂肪酸、MUFA 一価不飽和脂肪酸、PUFA 多価不飽和脂肪酸

LA リノール酸、DGLA ジホモγリノレン酸、ARA アラキドン酸、ALA αリノレン酸、EPA エイコサペンタエン酸、DHA ドコサヘキサエン酸

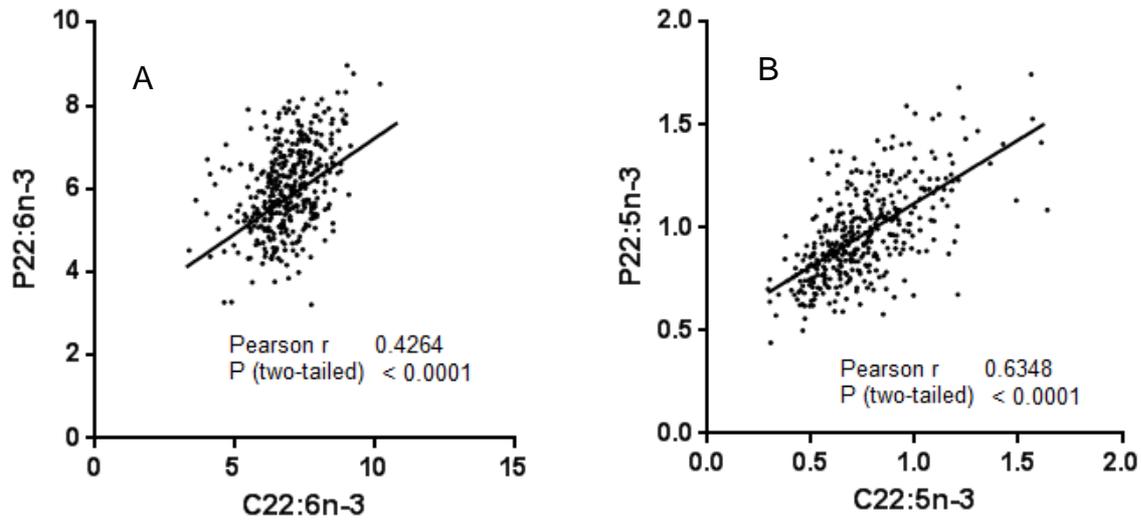
られている。n-6系列の脂肪酸も同様の生合成経路をたどり、ARAから22:4n-6を経て、22:5n-6が生成される。動物実験では、22:5n-6はn-3系脂肪酸欠乏条件下でDHAの代用として生成されるため、n-3系脂肪酸欠乏の指標として知られている。22:4n-6と22:5n-6は食事からの摂取による影響が少ないため、22:5n-6/22:4n-6比はΔ6不飽和化酵素の活性をよく反映すると考えられている。実際、本研究での胎盤の脂肪酸においても、相関係数は0.691と高く良好な線形関係を示した(図(3)-12A)。そこで、n-3系列でこれらの脂肪酸に相当するDHA(22:6n-3)とその前駆体の22:5n-3の関係を調べたところ、予想に反し、こちらの相関係数も0.639と高い値を示した(図(3)-12B)。これは、胎盤中のDHA含量は前駆体である22:5n-3含量で4割程度は説明可能なこと、すなわち胎盤中のDHA含量に、母体のΔ6不飽和化酵素活性が関与する可能性を示唆している。次にn-6系列とn-3系列それぞれのΔ6不飽和化酵素の指標である、22:5n-6/22:4n-6比とDHA/22:5n-3比の相関を調べ

表(3)-8 胎盤及び臍帯血赤血球間の脂肪酸組成の相関

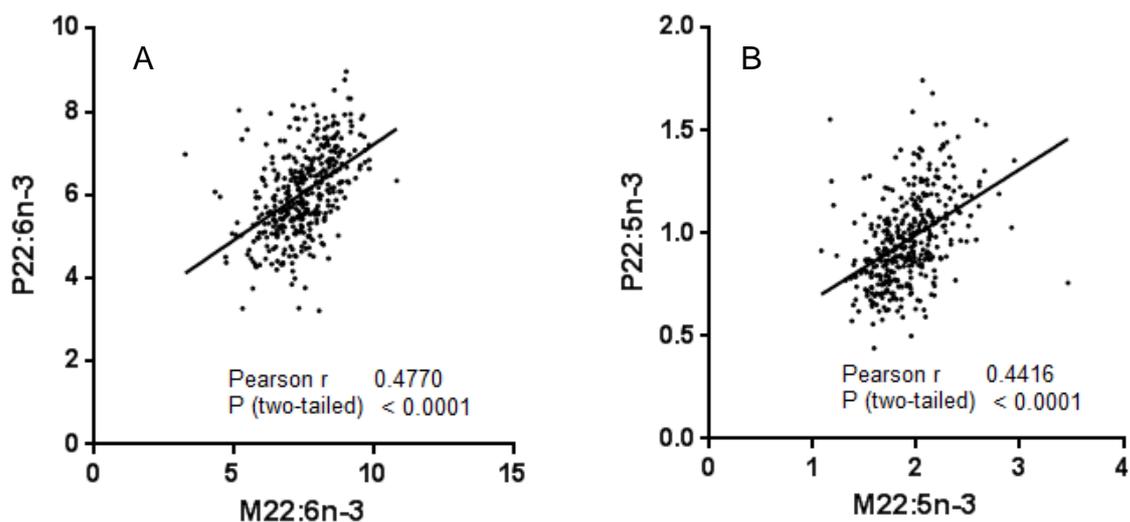
	C16:0	C17:0	C18:0	C20:0	C22:0	C23:0	C24:0	C16:1	C18:1n7	C20:1n9	C22:1n9	C24:1n9	C18:2n6	C18:3n6	C20:2n6	C22:2n6	C24:2n6	C18:3n3	C20:3n3	C22:3n3	C24:3n3	C22:4n3	C20:4n3	C22:5n3	C24:4n3	C22:5n3	C20:5n3	C22:6n3	C24:5n3	C22:6n3	C24:6n3	C22:6n3	C24:6n3	C22:6n3	C24:6n3
P16:0	0.012	-0.048	-0.046	0.138	0.077	-0.007	0.006	0.039	0.012	-0.015	-0.013	-0.258	0.015	-0.120	-0.082	-0.070	-0.041	-0.049	-0.057	-0.033	0.070	0.141	0.105	0.024	-0.007										
P17:0	-0.082	0.220	0.013	0.039	0.082	-0.009	0.093	-0.027	-0.064	0.062	0.078	-0.108	0.086	-0.089	0.083	-0.047	-0.091	-0.089	0.002	0.072	0.082	0.072	0.003	0.003	-0.042										
P18:0	-0.054	-0.010	0.069	-0.016	0.020	0.134	0.143	0.022	-0.038	0.027	0.040	0.032	0.071	-0.098	0.100	-0.049	0.022	-0.018	-0.037	0.001	-0.029	-0.135	-0.050	-0.046	0.142										
P20:0	-0.032	0.093	-0.067	-0.059	0.081	0.031	0.076	-0.006	0.005	0.063	0.022	0.054	0.005	0.064	-0.102	0.035	0.052	0.001	-0.068	0.000	0.022	0.000	0.000	-0.056	-0.049										
P22:0	0.006	0.033	-0.016	-0.118	-0.042	-0.018	0.011	0.041	0.104	0.069	0.062	0.167	-0.034	0.064	-0.128	0.070	0.025	-0.008	-0.078	-0.000	-0.063	-0.034	-0.063	-0.044	0.008										
P24:0	0.047	0.312	0.076	-0.042	0.117	0.011	0.040	-0.064	-0.083	-0.066	0.279	0.085	-0.065	-0.073	-0.100	0.007	-0.071	-0.018	-0.029	-0.038	-0.012	0.107	0.067	0.053	0.004	-0.023									
P18:1n7	-0.032	0.114	-0.119	-0.040	0.070	-0.089	0.035	0.108	0.175	0.149	0.127	-0.072	0.001	-0.115	-0.042	0.085	-0.037	-0.036	-0.012	0.034	0.090	0.089	0.137	0.092	-0.022										
P18:1n9	-0.037	0.036	-0.021	0.079	-0.028	0.005	0.022	0.062	0.164	0.069	0.129	-0.073	0.139	-0.019	0.021	0.065	-0.045	0.025	0.088	-0.054	-0.094	-0.166	0.061	0.051											
P18:1n11	-0.061	0.009	-0.082	0.040	0.107	-0.017	0.057	0.129	0.315	0.137	-0.094	0.125	-0.006	-0.078	0.119	0.028	-0.048	-0.012	0.052	0.018	0.004	-0.076	-0.042	-0.057											
P20:1n11	0.006	0.061	0.043	0.113	0.059	0.042	0.052	0.029	0.143	0.090	0.057	0.019	0.151	0.112	0.060	0.005	-0.028	-0.168	0.019	0.05	-0.082	-0.004	-0.130	-0.097	-0.064										
P22:1n9	-0.073	-0.120	-0.092	-0.143	0.138	-0.096	-0.025	0.126	0.144	0.077	0.015	0.049	-0.030	-0.049	-0.176	0.024	-0.014	0.025	0.057	-0.001	0.050	0.057	0.033	-0.058											
P24:1n9	0.011	0.041	-0.018	-0.137	0.005	-0.030	0.042	0.054	0.125	0.066	0.111	0.164	0.042	0.018	-0.128	0.100	-0.010	0.017	-0.061	-0.106	-0.053	-0.079	0.000	0.013											
P20:3n6	0.076	-0.129	-0.092	-0.065	0.008	-0.015	-0.003	0.353	0.241	0.265	0.068	0.045	0.064	-0.235	0.039	0.069	0.024	0.155	0.000	-0.033	-0.170	-0.282	-0.206	0.043	0.252										
P18:2n6	-0.063	0.143	-0.041	0.068	-0.092	0.050	0.042	0.052	0.029	0.092	-0.106	0.017	0.377	0.171	0.082	0.191	-0.103	0.039	0.073	0.120	0.086	-0.048	-0.220	-0.124											
P18:3n6	-0.055	-0.051	-0.100	-0.094	0.018	-0.030	-0.079	-0.075	-0.116	-0.088	0.072	0.106	-0.056	-0.020	-0.147	0.073	0.066	0.150	0.017	-0.113	0.005	0.079	0.129	0.017	-0.021										
P20:2n6	-0.013	0.123	0.036	-0.059	-0.090	0.046	0.007	-0.104	-0.099	-0.037	0.013	0.200	0.029	0.323	0.015	0.063	0.239	-0.042	0.087	-0.045	-0.147	-0.088	-0.119	-0.227	-0.003										
P20:3n6	0.055	-0.124	-0.077	-0.072	-0.053	-0.007	-0.004	-0.047	-0.149	-0.111	-0.056	0.123	-0.035	0.172	-0.066	0.045	0.435	0.015	-0.046	-0.004	-0.004	-0.010	-0.362	-0.051											
P20:4n6	-0.059	-0.116	0.083	-0.003	0.006	-0.045	-0.073	-0.056	0.035	-0.022	-0.144	0.105	0.017	-0.224	-0.052	-0.063	-0.260	0.367	0.256	-0.061	-0.423	-0.215	0.402	0.393											
P22:2n6	0.029	-0.018	-0.046	-0.065	-0.073	-0.030	-0.016	-0.046	-0.005	-0.020	-0.057	0.106	-0.027	0.095	-0.084	0.015	0.012	0.074	0.012	-0.092	-0.018	-0.074	0.024	0.042	0.077										
P22:4n6	0.035	0.043	0.156	-0.036	-0.081	0.044	-0.068	0.025	0.095	0.050	0.106	0.142	0.032	-0.144	-0.082	0.039	-0.115	0.257	0.233	-0.063	-0.402	-0.488	-0.344	0.234	0.421										
P22:5n6	-0.002	-0.158	0.064	-0.085	-0.102	0.059	-0.104	0.060	0.025	0.055	-0.058	0.131	-0.004	-0.220	-0.005	0.077	-0.015	0.431	0.290	-0.069	-0.448	-0.595	-0.309	0.238	0.622										
P18:3n3	-0.044	0.129	-0.035	0.006	0.000	0.006	-0.016	-0.040	-0.080	0.011	0.073	0.002	-0.049	0.203	-0.096	0.129	0.111	-0.093	-0.036	0.030	0.130	0.255	0.050	-0.144	-0.312										
P20:3n3	-0.006	0.020	-0.088	-0.160	-0.007	-0.081	-0.004	0.062	0.042	0.084	-0.002	0.201	-0.025	0.186	0.094	0.191	-0.100	-0.080	-0.134	0.003	0.184	0.026	-0.222	-0.272											
P20:4n3	0.067	0.080	-0.082	-0.027	0.065	-0.046	0.042	-0.015	-0.092	-0.087	0.053	-0.020	-0.071	0.177	-0.043	-0.002	0.166	-0.373	-0.349	0.020	0.314	0.616	0.334	-0.327	-0.554										
P20:5n3	0.080	0.164	-0.004	0.012	-0.052	0.066	-0.016	-0.021	-0.053	0.094	-0.067	-0.104	0.108	-0.019	-0.028	-0.046	-0.054	-0.402	-0.402	-0.002	0.426	0.681	0.367	-0.185	-0.812										
P22:5n3	0.120	0.116	-0.016	-0.056	0.029	-0.056	0.061	-0.041	-0.007	-0.055	0.015	0.044	-0.118	0.160	-0.100	0.002	0.009	-0.449	-0.299	-0.047	0.312	0.635	0.331	-0.225	-0.837										
P10:1n1	0.031	0.062	-0.010	-0.022	-0.096	-0.070	-0.011	0.025	0.060	-0.008	0.101	-0.090	-0.040	-0.026	0.118	0.024	-0.009	-0.037	-0.233	-0.122	0.235	0.544	0.426	-0.122	-0.446										
P11:1n1	0.021	-0.002	-0.090	-0.048	-0.128	-0.059	-0.013	-0.011	0.189	0.039	-0.008	-0.004	0.048	0.071	-0.023	0.036	0.076	-0.005	0.098	-0.133	-0.046	-0.072	-0.072	-0.072	0.019										
P11:1n1	-0.049	0.172	-0.007	-0.026	-0.066	0.007	0.061	0.059	-0.047	0.026	0.086	-0.027	-0.006	0.012	-0.090	0.087	0.033	-0.026	0.076	0.067	0.024	0.067	0.024	-0.044	-0.047										
P11:1n1	0.012	0.086	-0.052	-0.043	-0.129	0.019	0.094	0.025	0.071	0.051	0.004	0.028	-0.066	0.101	0.059	-0.016	0.100	-0.128	0.100	-0.047	-0.047	-0.043	-0.061	0.014											
P20:4n6/P20:3n3	-0.053	0.049	0.093	0.045	0.035	-0.016	-0.033	0.014	0.140	0.065	-0.023	-0.055	0.045	-0.040	-0.082	-0.471	0.149	0.160	0.160	0.019	-0.060	-0.184	-0.083	0.479	0.224										
P20:5n3/P20:4n3	0.037	0.150	0.055	0.033	0.071	-0.025	0.024	-0.028	0.055	0.001	0.042	-0.115	-0.072	-0.075	0.031	-0.047	-0.316	-0.191	-0.107	-0.022	0.243	0.247	0.172	0.177	-0.303										
P22:5n6/P22:4n6	-0.013	-0.209	0.007	-0.065	-0.058	0.044	-0.078	0.050	-0.054	0.040	-0.103	0.047	-0.022	-0.203	0.029	0.077	0.064	0.372	0.203	-0.048	-0.336	-0.460	-0.178	0.135	0.523										
P22:6n3/P22:5n3	-0.008	-0.155	0.016	-0.059	-0.014	0.046	-0.069	0.044	-0.017	0.008	-0.111	0.071	0.006	-0.210	0.036	-0.016	-0.087	0.342	0.041	-0.060	-0.143	-0.294	-0.028	0.197	0.406										

略語: P: placenta, C: cord blood, LA: リン酸糖, DGLA: ジホスファチド糖, ALA: α-リノレン酸, EPA: エイコサペンタエン酸, DHA: ドコサヘキサエン酸
n=388, Pearson相関係数, *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

たところ、有意な相関を示したものの、その相関はやや弱く0.388であった。したがって、DHA/22:5n-3比は22:5n-6/22:4n-6比、すなわち $\Delta 6$ 不飽和化酵素の活性で一部は説明できるものの、魚の摂取量など別の要因が関与している可能性が示された。今後、魚の摂取量を考慮しつつ魚摂取量によるグループ分けを実施し、魚介類摂取が $\Delta 6$ 不飽和化酵素に与える影響を明らかにしていく必要があると考えられた。



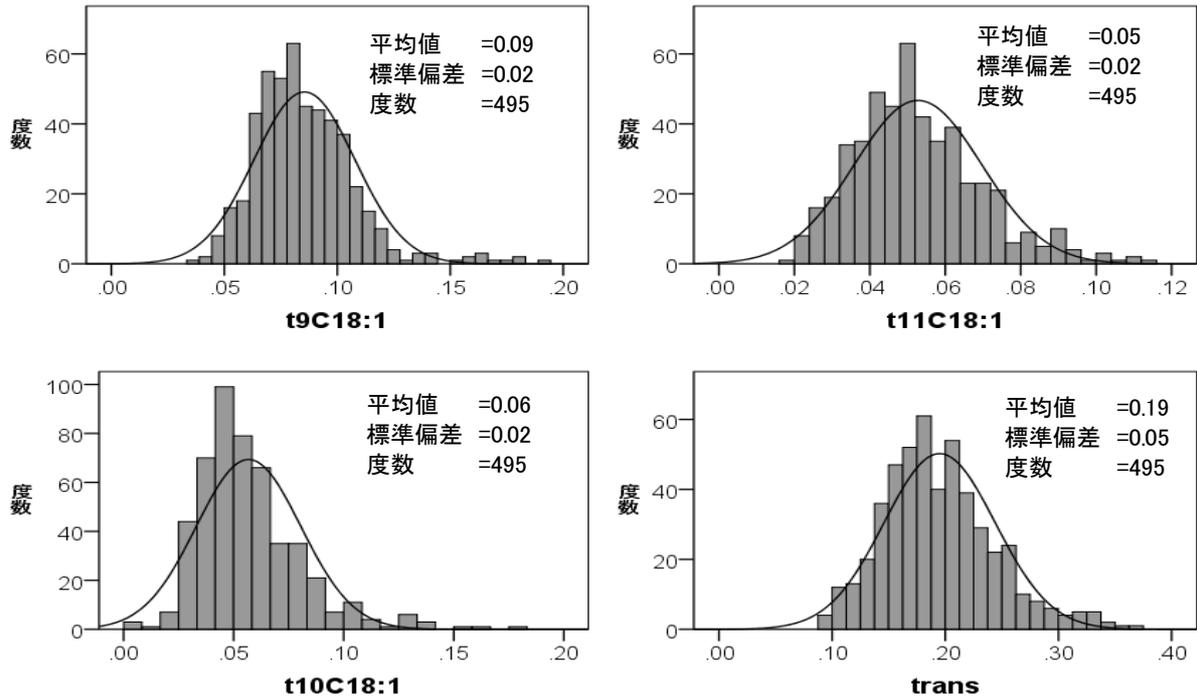
図(3)-16 胎盤と臍帯血赤血球のn-3系長鎖不飽和脂肪酸同士の相関図. A: 22:6n-3, B: 22:5n-3, P; placenta, C; cord blood



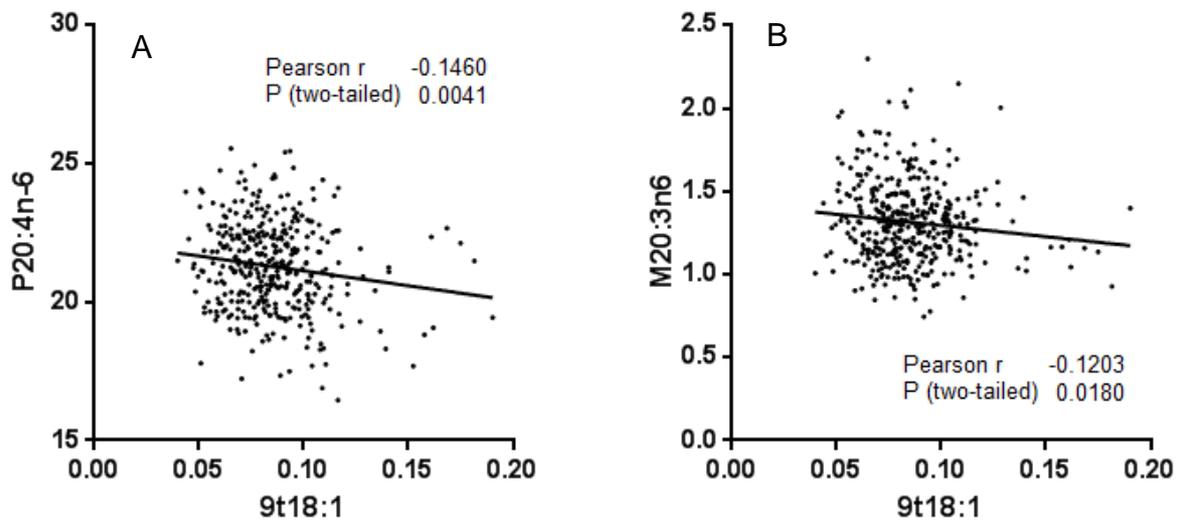
図(3)-17 胎盤と母体血赤血球のn-3系長鎖不飽和脂肪酸同士の相関図. A: 22:6n-3, B: 22:5n-3, P; placenta, M; maternal blood

魚の摂取量が関与しない α -リノレン酸からDHA合成の中間生成体としてエイコサペンタエン酸(20:5n-3)の前駆体の20:4n-3に着目し、相関を検討した(図(3)-14)。20:4n-3は22:4n-6や22:5n-6と同様、食事の影響が少ない脂肪酸であると考えられる。エイコサペンタエン酸含量は魚の摂取量を反映するため、20:4n-3との相関は低いと考えていたが、予想に反してエイコサペンタエン酸

と20:4n-3の相関係数は0.783と強い相関係数がみられた。この結果は、胎盤のエイコサペンタエン酸含量に、母体の $\Delta 5$ 不飽和化酵素活性が影響をしている可能性を示唆している。一方、n-6系列でのこれらの脂肪酸に相当する、ジホモ γ リノレン酸(20:3n-6)とARA(20:4n-6)では有意な相関は得られなかった。



図(3)-18 胎盤脂質のトランス脂肪酸のヒストグラム.



図(3)-19 胎盤中のトランス酸と ω 6脂肪酸の相関図. A: 20:4n-6, B: 20:3n-6, P; placenta, M; maternal blood

表(3)-9 胎盤トランス酸と胎盤および母体血赤血球間の脂肪酸組成の相関

	胎盤 (%)			母体血赤血球 (%)		
	t9P18:1	t10P18:1	t11P18:1 trans	t9P18:1	t10P18:1	t11P18:1 trans
P16:0	-.023	-.144**	-.290**	.031	-.049	.012
P17:0	.022	.072	.270**	.062	.172**	.086
P18:0	-.070	-.041	.144**	-.010	-.090	-.052
P20:0	-.010	-.082	.052	-.022	-.048	-.043
P22:0	.028	.045	.112*	-.096	-.128*	-.129*
P24:0	.112*	-.035	.130**	-.070	-.059	-.058
P16:1n7	.047	-.076	-.120**	-.011	-.013	.010
P18:1n9	.163**	.114*	.023	.025	-.011	.039
P20:1n11	.020	.147**	-.090*	.060	.169**	-.047
P22:1n9	.013	.044	-.019	-.008	.039	.025
P24:1n9	.006	.005	.084	.101*	-.008	.086
P20:3n9	.128**	.099*	.082	-.090	-.004	-.027
P18:2n6 LA	.057	.025	.046	-.040	.048	.004
P18:3n6	.011	-.123**	-.025	-.026	.071	.012
P20:2n6	-.001	.107*	.072	-.052	-.023	-.090
P20:3n6	-.063	.021	-.055	.118*	.036	.087
P20:4n6	-.108*	.050	-.020	.024	.076	.033
P22:2n6	-.027	.037	.018	-.009	-.005	-.016
P22:4n6	.004	-.013	.079	.055	.098	.100
P22:5n6	.044	.036	.063	-.048	-.133**	-.118*
P18:3n3 ALA	.072	-.021	.051	-.040	-.046	-.017
P20:3n3	.007	.108*	.054	-.044	-.072	.024
P20:4n3	-.017	-.073	-.044	-.044	-.072	-.047
P20:5n3	-.022	-.091*	-.005	-.002	-.072	-.019
P22:5n3	-.026	-.044	.081	-.005	-.066	-.043
P22:6n3	-.031	-.072	.056	-.029	.033	.059
t9P18:1	1	.473**	.438**	-.009	-.005	-.016
t10P18:1	.473**	1	.294**	-.048	-.046	-.017
t11P18:1	.438**	.294**	1	-.044	-.072	-.047
trans	.833**	.799**	.685**	-.002	-.072	-.019
M16:0						
M17:0						
M18:0						
M20:0						
M22:0						
M23:0						
M24:0						
M16:1						
M18:1n-9						
M18:1n-7						
M20:1n-9						
M22:1n-9						
M24:1n-9						
M18:2n-6 LA						
M18:3n-6						
M20:2n-6						
M20:3n-6						
M20:4n-6						
M22:4n-6						
M18:3n-3 ALA						
M20:5n-3						
M22:5n-3						
M22:6n-3						
t9P18:1						
t10P18:1						
t11P18:1						
trans						

略語: P placenta, C cord blood, M maternal blood, LA リノール酸, DGLA ジホモγリノレン酸, ARA アラキドン酸, ALA αリノレン酸, EPA エイコサペンタエン酸, DHA ドコサヘキサエン酸

n=495(胎盤), n=386(臍帯血、母体血赤血球) Pearson相関係数, *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

表(3)-10 胎盤トランス酸と産科学的指標との関連性

	母年齢 (歳)	在胎日数 (日)	出生体重 (g)	出生身長 (cm)	出生頭囲 (cm)	出生胸囲 (cm)	胎盤重量 (g)	母親身長 (cm)	非妊時体重 (kg)	現在の体重 (kg)	非妊時BMI (kg/m ²)	体重増加 (kg)
Pt9,18:1	-0.031	0.072	0.017	0.005	-0.044	0.073	-0.007	-0.082	-0.013	-0.001	0.013	-0.077
Pt10,18:1	-0.091	0.142 **	0.124 *	0.084	0.063	0.088	0.027	-0.057	0.036	0.045	0.063	-0.018
Pt11, 18:1	-0.034	0.046	-0.025	-0.011	-0.040	0.036	-0.108 *	-0.046	-0.028	-0.019	-0.016	-0.039
P.trans	-0.071	0.118 *	0.060	0.040	-0.002	0.088	-0.027	-0.081	0.002	0.015	0.031	-0.057

略語: P placenta

n=386, peason相関係数, *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

しかし、 $\Delta 5$ 不飽和化酵素の指標である20:5n-3/20:4n-3比と20:4n-6/20:3n-6について調べたところ、有意な相関関係が得られた(図(3)-15)。すなわち、20:3n-6と20:4n-6の間には単純な前駆体と生成物の関係は見られなかったものの、 $\Delta 5$ 不飽和化酵素指標に変換した場合は、その指標の分布の傾向はn-6系列とn-3系列で一致することが示された。このような結果から、胎盤のエイコサペンタエン酸含量にも食事由来だけではなく、 α -リノレン酸からの生合成も関与する事が示唆された。

今回測定した胎盤495件と、対応する母体血及び臍帯血のデータが揃った385件での、胎盤、母体血、臍帯血の分析結果を表(3)-6に示した。ARAとDHAに着目すると、ARAは胎盤>臍帯血>母体血となり、ARAの前駆体である20:3n-6(DGLA)も同様の傾向を示した。一方、DHAは逆に胎盤<臍帯血<母体血となった。

胎盤中の脂肪酸含量と、母体血または臍帯血赤血球中の脂肪酸含量との間の関連性をそれぞれ表(3)-7及び表(3)-8に示した。多価不飽和脂肪酸において比較的高い相関係数が観察され、特にn-3系不飽和脂肪酸では、胎盤と臍帯血(図(3)-16)あるいは母体血(図(3)-17)に強い関連性が認められた。

表(3)-11 トランス酸との比較をおこなった産科学的指標

	有効数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
在胎日数	386	276	8	250	277	293
児体重(g)	386	3,119	403	1,926	3,086	4,602
児身長(cm)	386	48.5	2.0	35.0	48.5	55.0
頭囲(cm)	386	33.5	1.3	29.0	33.5	37.0
胸囲(cm)	386	31.8	2.2	3.5	32.0	38.9
体重tile	386	56.78	28.50	0.10	59.65	100.00
身長tile	386	41.27	26.88	0.00	38.30	99.80
頭囲tile	386	54.84	28.47	0.10	56.95	99.80
胎盤重量(g)	382	562	103	350	550	930
年齢(歳)	385	29	5	17	29	44
母親の身長(cm)	386	158.1	5.1	146.0	158.0	173.0
非妊時体重(kg)	386	54.2	9.0	37.9	52.8	88.0
現在の体重(kg)	386	55.0	9.0	36.5	53.8	94.5
体重増加(kg)	386	10.7	4.1	-1.0	10.5	23.2
BMI	386	21.7	3.5	16.0	20.8	23.0

トランス脂肪酸はサブテーマ3のみの分析のため、トランス酸については胎盤のみについて報告する。胎盤から抽出された脂質に含まれるトランス酸含量の平均値(標準偏差)は t9, 18:1(エライジン酸)で0.090%(0.02)、t10, 18:1で0.06%(0.02)、t11, 18:1(バクセン酸)で0.05%(0.02)であり、18:1のトランス酸合計で0.19%(0.05)であった(表(3)-6)。16:1などその他のトランス酸は検出されなかったが、未同定の脂肪酸の中には、トランス酸と強い相関を示し、トランス酸代謝物であることが示唆されたが、未同定のため今回は解析の対象としなかった。

今回測定したt9, 18:1(エライジン酸)、t10, 18:1、t11, 18:1(バクセン酸)、18:1のトランス酸合計のヒストグラムを図(3)-18に示す。

胎盤のトランス脂肪酸と、胎盤、臍帯血、及び母体脂肪酸との関連性について単相関にて解析を行った(表(3)-9)。胎盤のエライジン酸t9, 18:1は胎盤ARA及び母体血ジホモγリノレン酸

(20:3n-6)と負の相関が認められた(図(3)-19)。しかしその相関は弱く、胎盤の脂肪酸では他に、オレイン酸(18:1n-9)とその代謝物であるミード酸(20:3n-9)と有意な正の相関もみられることから、オレイン酸を多く摂取する食生活と関連している可能性が示唆された。今後、食事調査のデータとの比較により、解析を進めていく予定であると考えられた。その他にもトランス酸においても幾つかの脂肪酸と有意な相関が見られたが、そのほとんどが飽和脂肪酸もしくは単価不飽和脂肪酸であり、エライジン酸もしくはバクセン酸の供給源である油脂または乳製品との関係から生ずるものと考えられた。

胎盤中のトランス酸レベルと出生体重との間に負の関連性があるとの報告があり⁸⁾、これを確認するため、産科学的指標とトランス酸との関係について、単相関による比較を行った(表(3)-10)。その際に解析に用いた各指標の基本情報を表(3)-11に示した。新生児の構成は男児49.2%及び女児50.8%、初産が44.6%であった。t10, 18:1について在胎日数と児の体重に有意な正の相関係数が観察され、t11, 18:1において胎盤重量との間に負の相関係数が観察されたものの、全体として負の影響を示す統計学的に有意な関係性は確認されなかった。

以上、本研究により、胎盤が母児の脂肪酸の状態を推定する上で有用な生体試料であることが示唆された。さらに、胎盤脂肪酸組成の分析から生体に必要なDHAが α -リノレン酸から合成されていることを示唆する結果が得られた。DHA生合成系の調節機構や妨害要因などについてさらに検討が必要であるが、自身でDHAを生合成できる能力があるとするならば、少なくとも魚介類摂取との関係において重要なポイントとなるものと思われた。ただし、遺伝変異がある場合にはDHA生合成能は低下すると懸念され、遺伝要因の解析が今後の課題と考えられた。なお、脂肪酸生合成の交絡因子としてのトランス酸が着目されているものの、本研究結果からはトランス体の関与を疑わせる現象は見いだされなかった。日本人のトランス酸の摂取量は低いとされているが、今後ともトランス体の有害性については検討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

人を対象とする研究において、その栄養摂取量などを評価する上で、主に血液を用いるバイオモニタリング法と、食事調査法による栄養摂取量の推定などが行われている。ただし、採血は侵襲性があり、また食事の影響を強く受ける。質問票調査は簡便であるものの、回答者の主観や思い出しによるバイアスなどがあり、推定精度に限界がある。今回、胎盤試料を用いてその脂肪酸について詳細な解析を実施し、胎盤、母体血及び臍帯血との間で脂肪酸レベルの関係性を調べたところ、多価不飽和脂肪酸で比較的高い相関係数が観察され、特にn-3系不飽和脂肪酸で強い関連性が認められた。胎盤は侵襲性がなく、再生医療分野との競合もないため、胎児の脂肪酸組成を推定する上で有望な試験試料であることが示された。

胎盤試料を材料としてDHA生合成能について検討し、脂肪酸の分析結果からは、胎盤が生体に必要なDHAを前駆体である α -リノレン酸から合成していることを示唆する結果が得られた。DHA生合成系の調節機構や妨害要因などについてさらに検討が必要であるが、遺伝的変異を含めた今後の研究展開が期待された。仮に合成能を定量的に推定できれば、妊娠期間中のテーラーメイドの栄養始動が可能になるとも期待された。

(2) 環境政策への貢献

<行政が既に活用した成果>

特に記載すべき事項はない。

<行政が活用することが見込まれる成果>

本サブテーマは、魚介類摂取のベネフィット面に着目して解析を担当したが、その過程で、脂肪酸代謝の交絡要因の一つと考えられるトランス酸の解析を行った。トランス酸は主に食品を介して摂取される。近年、このトランス酸について、周産期曝露により出生体重などに負の影響があることが指摘されている⁸⁾。本研究でより大規模に観察研究を行ったものの、胎盤中のトランス酸レベルと出生体重などの産科学的指標との間に有意な関連性は認められなかった。日本人のトランス酸摂取量は欧米に比較して低いものの、トランス酸の有害性について、さらなる検討が必要と考えられた。

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

<論文(査読あり)>

特に記載すべき事項はない。

<査読付論文に準ずる成果発表> (対象：社会・政策研究の分野)

特に記載すべき事項はない。

<その他誌上発表(査読なし)>

特に記載すべき事項はない。

(2) 口頭発表(学会等)

- 1) 山崎潔大, 木村ふみ子, 有馬隆博, 仲井邦彦, 仲川清隆, 宮澤陽夫, ヒト胎盤組織の脂肪酸組成分析-疫学調査試料としての妥当性の検討-. 日本農芸化学会2013年度大会、仙台市 (2013)
- 2) 川端輝江、香川靖雄、木村ふみ子、宮澤陽夫、仲井邦彦、有馬隆博、八重樫伸生：妊娠期の脂肪酸栄養に関する研究-母体及び臍帯赤血球中n-3系・n-6系長鎖多価不飽和脂肪酸組成の比較-. 第67回日本栄養・食糧学会大会、名古屋市 (2013)
- 3) 山崎潔大、木村ふみ子、川端輝江、仲井邦彦、有馬隆博、八重樫伸生、仲川清隆、宮澤陽夫：ヒト胎盤組織の疫学調査試料としての有用性-母体血、臍帯血の脂肪酸組成との比較-. 第67回日本栄養・食糧学会大会、名古屋市 (2013)
- 4) 下田和美、川端輝江、香川靖雄、木村ふみ子、宮澤陽夫、仲井邦彦、有馬隆博、八重樫伸生：母体および臍帯赤血球中脂肪酸組成と出産に関わる各種指標との関連。日本脂質栄養学会

第22回大会、高知市(2013)

- 5) 山崎潔大、木村ふみ子、川端輝江、仲井邦彦、水野聖士、有馬隆博、八重樫伸生、宮澤陽夫：
ヒト胎盤組織の脂肪酸組成と新生児の出生パラメーターとの比較. 第47回 日本栄養・食糧
学会東北支部大会、秋田市 (2013)

(3) 出願特許

特に記載すべき事項はない。

(4) シンポジウム、セミナー等の開催（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) Koletzko B, Cetin I, Brenna JT, Perinatal Lipid Intake Working Group.: Dietary fat intakes for pregnant and lactating women. *Br J Nutr*, 98:873-877 (2007)
- 2) Greiner RC, Winter J, Nathanielsz PW, Brenna JT.: Brain docosahexaenoate accretion in fetal baboons: bioequivalence of dietary alpha-linolenic and docosahexaenoic acids, *Pediatr Res*, 42:826-834 (1997)
- 3) Burdge GC, Calder PC.: Dietary alpha-linolenic acid and health-related outcomes: a metabolic perspective, *Nutr Res Rev*, 19:26-52 (2006)
- 4) Burdge GC, Wootton SA.: Conversion of alpha-linolenic acid to eicosapentaenoic, docosapentaenoic and docosahexaenoic acids in young women, *Br J Nutr*, 88:411-421 (2002)
- 5) Sanders TA, Reddy S.: The influence of a vegetarian diet on the fatty acid composition of human milk and the essential fatty acid status of the infant. *J Pediatr*, 120(part 2):S71-S77 (1992)
- 6) Clandinin MT, Chappell, Heim T, Swyer PR, Chance GW.: Fatty acid utilization in perinatal de novo synthesis of tissues. *Early Hum Dev*, 5:355-366 (1981)
- 7) Innis SM.: Omega-3 Fatty acids and neural development to 2 years of age: do we know enough for dietary recommendations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 48 Suppl 1:S16-24 (2009)
- 8) 山本周美, 和田芳郎, 道盛法子, 和田芳直, 北島博之.: 胎盤組織中のトランス脂肪酸量と児の発育の関連, *脂質栄養学*, 20:137 (2011)

Risk and Benefit Assessment of Chemical Exposures and Fish Intake in Females and Infants

Principal Investigator: Nobuo YAEGASHI

Institution: Tohoku University Graduate School of Medicine
Seiryō 1-1, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 980-8575, JAPAN
Tel: +81-22-717-7251 / Fax: +81-22-717-7258
E-mail: yaegashi@med.tohoku.ac.jp

Cooperated by: Kagawa Nutrition University
Graduate School of Agricultural Sciences, Tohoku University

[Abstract]

Key Words: Risk assessment, Risk benefit analysis, Japan Environment and Children's Study, Methylmercury, n-3 Polyunsaturated fatty acids, Transfer from mother to fetus, Trans fatty acids, Genetic factors

Environmental contaminants such as Methylmercury (MeHg) have been contained in fish and seafood, and MeHg can cause adverse effects on the developing nervous system. However, n-3 polyunsaturated fatty acids (n-3PUFA) in seafood provide beneficial effects on brain development. Negative confounding will likely result in underestimation of both mercury toxicity and nutrient benefits unless mutual adjustment should be included in the analysis. Furthermore, the importance of n-3PUFA during pregnancy has not been studied in a cohort of Japanese children. Therefore, We examined these associations with obstetric outcomes and neurobehavioral development in a part of Japan Environment and Children's Study. Prenatal MeHg exposure was assessed from mercury concentrations in maternal hair. The relative concentrations of fatty acids were determined in cord red blood cell phospholipids. Neurobehavioral development was assessed at 7 months of age using Kyoto Scale of Psychological Development 2001.

There was a positive significant association between hair mercury concentration and n-3PUFA in cord blood red cells. Higher associations were also observed in n-3PUFA levels among the maternal blood, cord blood, and placenta. Multiple regression analyses were carried out to determine the confounder-adjusted associations with MeHg exposure and n-3PUFA intake. The results showed that MeHg did not affect any of perinatal outcomes, while n-3PUFA prolonged the gestational age without affecting the birth weight. These findings suggest the beneficial effects of n-3PUFA intake during the pregnancy. Next, unadjusted analyses showed a negative significant correlation between mercury exposure and the cognitive domain in neurobehavioral development. After covariate adjustment without n-3PUFA, the association became equivocal, but a negative

association of MeHg with the neurodevelopment was observed when n-3PUFA was included in the covariates. On the other hand, n-3PUFA had no beneficial effects on neurobehavioral development. These findings suggest that the observation of the MeHg-related adverse effects was strengthened after fatty acid adjustment, suggesting that n-3PUFA need to be included in analysis of the risk and beneficial effects of fish intake to avoid the underestimation of the associations with MeHg exposure.

Frequent consumption of predatory fish species and a large amount of fish intake are likely major contributors of MeHg exposure in the pregnant women. Risk communication and population education need to be established to prevent consumption of highly contaminated fishes with MeHg that contribute to the increase in risk toxicity and to encourage ingestion of prey fish, which represent significant levels of high-value nutrients such as n-3PUFA.