

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 7 日現在

機関番号：13701

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K15222

研究課題名(和文) 食事由来のアクリルアミド摂取量推定とその健康影響評価への展開

研究課題名(英文) A preliminary study on estimation of dietary acrylamide intake and assessment of its health effects

研究代表者

永田 知里 (Nagata, Chisato)

岐阜大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：30283295

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：食品が高温で調理されたときに生じるアクリルアミドは、動物において生殖・発達への障害が認められている。日本における食品中のアクリルアミド含有量の基礎データを基に小児428名、妊婦392名における食事記録からアクリルアミド摂取量を推定し、生殖・発達機能に係る内因性の性ホルモンとの関連を評価した。平均アクリルアミド摂取量は、小児において21.0 μ g/dであった。男児において摂取量が高いと尿中テストステロン値が有意に高かった。妊婦におけるアクリルアミド摂取量は、19.6 μ g/dであった。摂取量が高いと妊娠10週時のテストステロン、臍帯血のエストラジオールが女児を出産した妊婦において高かった。

研究成果の概要(英文)：Acrylamide is formed when foods high in carbohydrates and low in proteins are cooked at a high temperature. Rodents exposed to acrylamide have shown impaired development and reproductive toxicity. Using food content data for acrylamide, dietary acrylamide intake was estimated among 428 preschool children and 392 pregnant women. The study also assessed the associations between acrylamide intake and sex hormone levels among these subjects. The estimates were 21.0 μ g/d in preschool children and 19.6 μ g/d in pregnant women. Acrylamide intake was significantly positively associated with urinary levels of testosterone and androst-5-ene-3-beta, 17 β diol in boys. A higher intake of acrylamide was significantly positively associated with higher levels of testosterone at the 10th week in women with female fetuses and umbilical cord estradiol at the delivery of female babies.

研究分野：疫学、予防医学

キーワード：栄養学 ホルモン

1. 研究開始当初の背景

既に1994年において、IRACは動物実験結果を基にアクリルアミドの発がん性(グループ2A)を認めている。しかし、2002年、炭水化物の含有量が高く蛋白質の含有量の低い食品が高温で調理されたときアクリルアミドは生じ、例えばポテトチップなど日常的な食品に含まれることが報告され、世界中でそのリスクに関心が寄せられる事となった。国内外ともまずは食品中のアクリルアミド含有量の測定が進められ、例えば米国ではFDA、欧州ではEuropean Commissionによる各食品中の含有量データの公表がされている。日本でも厚生労働省、農林水産省がホームページ等で日本の食品におけるデータを公表しており、平成15-22年度、平成23-24年度のデータ集がまとめて発表された(有害化学物質含有実態調査、農林水産省)。

各個人の食事からのアクリルアミド摂取量を推定し、がん罹患との関連性を調べる疫学研究も欧米では少なからず行われ、概して関連性を認めない研究が多いものの、卵巣がん、子宮内膜がん、エストロゲン受容体陽性乳がんのリスク上昇を報告する研究もある。

一方、アクリルアミドには成長、発達、生殖に対し毒性を有するという動物実験結果もあり、未だ少ないものの小児を対象に、食事からのアクリルアミド暴露量の推定がおこなわれつつある。また、妊婦がアクリルアミドを多く摂取すると出産児の出生時体重が低いという報告があるが、日本でのこれらの疫学研究は全くない。

2. 研究の目的

1) 国や科学論文に発表された日本の食品中のアクリルアミド含有量データを収集まとめた上、小児、妊婦を対象に食事記録を基にアクリルアミド摂取量(絶対量)を推定する。

2) 今後の疫学調査に用いるため、既に代表研究者が開発した小児用、成人用食物摂取頻度調査票からアクリルアミド摂取量の推定を可能とする。

3) ホルモン関連がん、生殖・発達機能に係る性ホルモンにおいては、まず横断研究のデザインにてアクリルアミド摂取量との関連性について評価する。

3. 研究の方法

1) アクリルアミド摂取量の推定

食品が加熱されたときのアクリルアミド含有量のデータは、海外の国際機関でも公表がされているが、日本の食品において測定がなされていることを原則に、データ収集を行った。農林水産省による有害化学物質含有実態調査および厚生労働省の発表データは120以上の食品を網羅している。さらに既に発表されている論文、刊行物13編からのデータを加え、これらの平均値を個々の食品中のア

クリルアミド含有量とした。測定が限界値以下の場合はその1/2を当てはめた。また、乳製品、イモ類、肉、魚類、野菜をゆでてあるいは生で食する場合はアクリルアミド量は0とした。アクリルアミドの発がん性や毒性が社会的な問題になってからは、食品産業でもアクリルアミド減量化が進みつつある。農林水産省ではアクリルアミドの含有量の高い食品については経年的に測定を繰り返しているが、更新される以前のデータを用いることとした。また、最近公表された、食品安全委員会による食品健康影響評価書では、炒めた野菜、飲料としてのコーヒー、お茶のアクリルアミド含有量が新しく追加されており、これらもデータとして用いた。

アクリルアミド摂取量の推定は、小児428名、妊婦392名を対象とした食事記録による。小児においては、保護者に1日の週末を含む3日間にすべて飲食したものを量り、記入するよう依頼した。計量出来ない場合は、目安量を記入してもらった。妊婦においては妊娠29週頃の5日間の食事記録とした。

食事記録では、メニューが記載されているため、加熱が行われているかどうかを判断し、前述の食品中アクリルアミド量を用いたトータルあるいは食品群別のアクリルアミド摂取量を計算した。

2) 絶対量の推定は困難であるが、疫学研究によく用いられる食物摂取頻度調査票からのアクリルアミド摂取量の推定も行った。研究代表者らが開発し、既に各種栄養素摂取量について妥当性を確認している食物摂取頻度調査票では、特に料理名をベースにしているため、加熱の有無が推定できる。この食物摂取頻度調査票は地域住民からなるコホート研究に用いており(高山スタディ)、その参加者のアクリルアミド摂取量を推定した。今後、がん発症、死亡などの転機との関連の評価に用いる。

3) アクリルアミド摂取量と性ホルモン値等との関連

既に研究代表者らは、閉経前女性において、アクリルアミド摂取量が多いと、エストラジオール、フリーエストラジオール値が低く、卵胞刺激性ホルモン値が高いことを見出し、アクリルアミド摂取が性ホルモンに影響を及ぼす可能性がある。

特に小児や妊婦では、性ホルモンは生殖・発達機能に係る指標として重要である。

小児には、尿中エストロン、エストラジオール、テストステロン、アンドロステネジオールを測定した。小児における性ホルモン値は一般に低く、精度の高い測定ができる liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry 法で測定した。尿は起床後第一尿を採取してもらい、性ホルモン値は尿中クレアチニンにより補正している。

妊婦においては、妊娠10週、29週、出産時の採血、臍帯血採取も行い、エストラジオール、エストジオール、テストステロンを測定した。胎児の成長を評価する指標として、性ホルモン以外に、出産児の出生体重、身長、頭囲についてもデータに加えた。

両研究ともアクリルアミド摂取量は、総エネルギーで補正、また、年齢、体重・身長あるいはBMI、喫煙、運動、出産数、母親の教育歴（小児）も補正因子として扱った。

4. 研究成果

1) アクリルアミド摂取量（絶対値）の推定

小児3 - 6歳児428名における食事記録からの平均アクリルアミド摂取量は、男児で17.5 (10.1) $\mu\text{g}/\text{d}$ 、女児で16.9 (8.8) $\mu\text{g}/\text{d}$ 、最小値 2.7 $\mu\text{g}/\text{d}$ 最大値 98.4 $\mu\text{g}/\text{d}$ であった。体重1 kgあたりで評価すると男女合わせて1.00 $\mu\text{g}/\text{kgbw}/\text{d}$ であった。測定値が限界値以下で、限界値の1/2の値を割り当てた食品は全体の3.6%であった。主なアクリルアミドの食品原は菓子類及びスナック類(26.2%)、野菜(16.3%)、イモ類(15.6%)であった。海外の5研究で同年齢の幼児を対象にアクリルアミドの推定を行った研究があるが、1研究を除き、類似した推定値が報告されている。

妊婦392名（平均年齢28歳）における食事記録からの平均アクリルアミド摂取量は、19.6 (9.9) $\mu\text{g}/\text{d}$ であった。測定値が限界値以下で、限界値の1/2の値を割り当てた食品は全体の4.6%であった。海外で妊娠中のアクリルアミド摂取量を推定した研究は2つのみであり、どちらも食物摂取頻度調査による推定であるが、類似した摂取量を報告している。

2) 食物摂取頻度調査票によるアクリルアミド摂取量の推定

高山コホート参加者における（35歳以上）男性、女性の平均推定値はそれぞれ20.8、19.0 $\mu\text{g}/\text{d}$ であった。

3) アクリルアミド摂取量と性ホルモン値の関連

小児では、男児においてアクリルアミド摂取量が高いと尿中テストステロン、アンドロステネジオール値が有意に高かった。女児においてはどのホルモン値とも有意な関連性は認められなかった。アクリルアミド摂取量に従って対象者を4群に分け、各群のホルモン値を比較すると上位25%の高摂取群では下位25%の低摂取群に比べ、テストステロン値は96.9%、アンドロステネジオール値は34.59%高かった。国内外とも小児を対象にアクリルアミド摂取量と性ホルモン値の関連を評価した研究はないが、本研究結果よりアクリルアミドは男児において男性ホルモン値に影響を与えるかもしれないことが示唆

された。この年齢の時期では、内因性の男性ホルモンは副腎におけるDHEAやDHEASからの変換によると考えられている。尿中のDHEAは、アクリルアミド摂取量と関連はなかったが、男性ホルモンの増加はアクリルアミドが副腎皮質に作用し、DHEAやDHEASの分泌増加、DHEAやDHEASからの変換促進、あるいは男性ホルモン代謝の低下があるのかもしれない。

妊婦では女児を出産した母親においてアクリルアミド摂取量と妊娠10週時テストステロン値および臍帯血中のエストラジオール値との間に有意な正の量反応関係が認められた。上位1/3の高摂取群では下位1/3の低摂取群に比べ、テストステロン値は22.0%、エストラジオール値は23.9%高かった。出産児は女児のみ、アクリルアミド摂取量が高いと頭囲が大きくなる傾向が認められたが、統計的に有意ではなかった($p=0.06$)。出生体重との関連は出生男児・女児とも認められなかった。妊婦においてアクリルアミド摂取量と性ホルモン値との関連を評価した研究はないが、海外における3研究では（引用文献）妊娠中のアクリルアミド暴露（食事以外での暴露も含む）と出生体重との関連を評価している。どの研究もアクリルアミド暴露が高いと出生時の体重が小さかった。これらの報告により、アクリルアミドの有害性に関する懸念が世界的にも広がったという経緯があるが、本研究では出生体重に関連は認められず、寧ろ摂取量が多いと頭囲が大きい傾向にあり、重篤な影響はないとも解釈できる。また、アクリルアミド摂取量とホルモン値の関連も妊娠周期や男児、女児の出産によって決して一定して認められるものではなかった。但し、妊娠中のホルモン暴露が高いと出産児のその後のホルモン関連がん（乳がん、前立腺がん、精巣がん）のリスクが高まるという仮説があり、女児の出産例での結果は、将来の乳がんリスクに母親のアクリルアミド摂取が関与するかもしれない、さらなる研究が必要である。

<引用文献>

Pederson M, von Stedingk H, Botsivali M, et al (2012) Birth weight, head circumference, and prenatal exposure to acrylamide from maternal diet: The European Prospective Mother - Child Study (New Generis). *Environ. Health Perspect* 120:1739-1745.

Duarte-Salles T, von Stedingk H, Granum B, et al (2013) Dietary acrylamide intake during pregnancy and fetal growth - Results from the Norwegian Mother and Child Cohort Study (Moba). *Environ. Health Perspect* 121: 374-379.

Kadawathagedara M, Hon Tong AC, Heude B, et al (2016) Dietary acrylamide intake during pregnancy and anthropometry at

birth in the French EDEN mother-child cohort study. Environ Res 149:189-196

5. 主な発表論文等

研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 1 件)

Nagata C., Konishi K, Wada K, Tamura T, Goto Y, Koda S, Mizuta F, Nishizawa S, Sukigara E, Watanabe K, Ando K. Acrylamide intake with urinary sex hormone levels among preschool Japanese children. Am J Epidemiol (in press).査読有。

[学会発表](計 1 件)

Nagata C. Exposure assessment: consideration and future issue. 74th Annual Meeting of the Japan Cancer Association Oct. 8, 2015 名古屋国際会議場(愛知県・名古屋)。

[その他]

ホームページ等

<http://www1.gifu-u.ac.jp/~ph/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

永田 知里 (Nagata Chisato)

岐阜大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号： 30283295

(2)研究分担者

安藤 京子 (Ando Kyoko)

愛知文教女子短期大学・生活文化学科・教授

研究者番号： 10369572