

平成21年6月18日現在

研究種目：基盤研究 C

研究期間：2007～2008

課題番号：19590615

研究課題名（和文） 富士山地下水中の微量元素バナジウムは地域住民の健康に影響を及ぼしているか？

研究課題名（英文） Does vanadium in ground water from Mt. Fuji have some health effect on inhabitants?: An ecological health study in Yamanashi Prefecture.

研究代表者

瀬子 義幸 (YOSHIYUKI SEKO)

山梨県環境科学研究所・環境健康研究部・研究管理幹

研究者番号：60133360

研究成果の概要：

微量元素バナジウムを比較的多く含む富士山の地下水を水道水として多用している富士北麓地域住民の健康状態を、山梨県の他の地域と比較した。二次医療圏富士北麓地域の急性心筋梗塞並びに全心疾患の標準化死亡比は男女共に山梨の二次医療圏の中で最も高かった。富士吉田市の住民検診受診者の動脈硬化の程度は、富士河口湖町並びに対照地域である北杜市より高い可能性が示された。今回の調査からは、日常的にバナジウムを多く摂取している地域住民の健康状態が他の地域より良好であるとは考えられなかった。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,900,000	870,000	3,770,000
2008年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・衛生学

キーワード：環境疫学、微量元素、バナジウム

## 1. 研究開始当初の背景

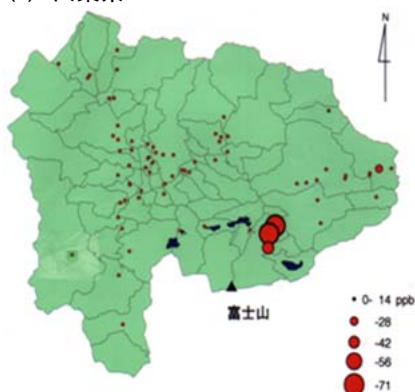
バナジウムを比較的多く含む天然水（「バナジウム水」と呼ぶことにする）の健康影響が注目されており、糖尿病や生活習慣病の予防が期待されている。バナジウムを多量に投与した場合には、糖尿病の高血糖を改善することが動物実験および臨床実験で数多く報告されている。しかし、バナジウム水に含まれるバナジウム濃度は、通常ミネラルウォーターや日本の水道水に含まれる濃度のおよそ50～100倍と高いものの、これまで高血糖改善に有効であることが報告されている

濃度と比べるとおよそ1000分の1である。実際、我々の用いた糖尿病モデルマウス（kkマウス）の実験では、バナジウム水による高血糖改善は認められていない。しかしながら、我々とは異なる糖尿病モデル動物（GKラット）では、高血糖の改善や低下していたインスリンリセプター発現量の改善などが報告されている。また、バナジウム水投与が実験動物の内臓脂肪量を減少させるとの学会発表もある。さらに、糖尿病患者にバナジウム水を飲ませた臨床実験で、2ヶ月の間に血糖値の改善を認めたとする報告も出てきた。そ

の一方で、臨床実験でバナジウム水の効果を認めなかったとする学会報告もある。そのため、バナジウム水飲用が何らかの健康影響をもたらすか否かは定かではない。

富士山の地下水には比較的高い濃度(100  $\mu$ g/L前後)のバナジウムが含まれており、他の地域のおよそ50~100倍の濃度となっている(図1)。富士山周辺地域では、富士山の地下水を水道水源として多用しており、地域住民は日常的にバナジウム水を摂取している。そのため、バナジウム水に高血糖改善を含め何らかの健康改善効果があれば、富士山周辺の地域住民の健康状態は他の地域より良好である可能性も想定される。そこで、本研究では、富士山由来のバナジウム水を水道水として日常的に利用している富士山の北側地域(山梨県に位置し、「富士北麓地域」と呼ばれる)の地域住民の健康状態を、山梨県の他の地域と比較する環境疫学的研究を実施することとした。

(A) 山梨県



(B) 富士北麓

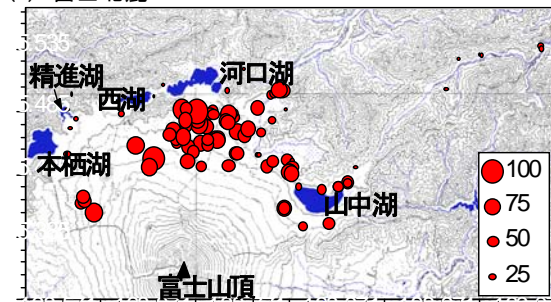


図1 山梨県ならびに富士北麓地域の井戸水中バナジウム濃度(単位: ppb,  $\mu$ g/L)

## 2. 研究の目的

山梨県の富士北麓地域は、バナジウムを比較的多く含む富士山の地下水を水道原水として使用しているため、バナジウム水を日常的に飲用・調理に利用している。そのため、バナジウム摂取量は、臨床実験等でバナジウム水を飲用する場合と同程度あるいはそれ以上であると予想される。そのため、バナジウム水の影響を集団としてみるには適した

地域といえる。この地域住民の健康状態を山梨県の他の地域と比較する地域相関研究により、バナジウム水摂取の健康影響の有無を探ることが本研究の目的である。そのために、既存の衛生統計ならびに住民検診調査を活用した。また、生体試料中のバナジウム濃度は極低濃度である上に、四重極型 ICP-質量分析計による高感度分析では、生体試料中に多量に存在する塩化物イオンの妨害を受けるため、正確な測定はきわめて難しい。そこで、生体試料から塩化物イオンを取り除く試料前処理法についても検討を行った。

## 3. 研究の方法

### (1) 富士北麓地域の死亡統計

厚生労働省がインターネットで公表している全国市区町村死亡統計、ならびに山梨県衛生統計年報のデータを利用した。

### (2) 住民検診時のデータ採取

研究実施計画を山梨県環境科学研究所倫理委員会で審議し、承認を得た後、市町村の協力のもとにデータ採取を実施した。

住民検診の会場で受診を終了した受診者に直接研究協力を依頼し、協力内容等を文書を使って説明し、研究協力承諾書に住所・氏名を記載して頂いた後に、体組成計(InBody430、(株)バイオ・スペース)による体脂肪・内臓脂肪の測定、ならびにBCチェッカー(佐藤商店)による加速度脈波測定(動脈硬化の推定)を行った。

### (3) バナジウム測定法の検討

塩酸酸性化に N-Benzoyl-N-Phenyl-hydroxyl amine を用いてバナジウムをクロロホルムに抽出し、比色分析する既存の方法があるが、生体試料に応用するには検出感度が不十分である。そこで、クロロホルム抽出液を蒸発乾固させた後に、残渣を硝酸・過酸化水素で灰化し、灰化物を 1.2%硝酸で溶解して ICP-質量分析計でバナジウムを測定する方法をバナジウム標準液について試みた。操作手順は以下の通りである。

#### [試料処理手順]

- テフロンバイアル瓶
- ↓+バナジウム
- ↓+NaCl
- ↓加熱乾固
- ↓+3N HCl 1.0 ml (残渣を溶解)
- ↓+クロロホルム 1.0 ml
- ↓激しく攪拌
- ↓静置
- ↓クロロホルム相の分取
- クロロホルム
- ↓加熱乾固
- ↓+HNO<sub>3</sub> 500  $\mu$ L
- ↓+H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 200  $\mu$ L
- ↓加熱灰化
- ↓加熱乾固

残渣

↓ +1.2% HN03

ICP-質量分析計用測定試料溶液→測定

バナジウム測定には、四重極型 ICP-質量分析計 (HP-4500、横河アナリティカルシステムズ[現アジレント]) を用い、フローインジェクションシステムで 100 μL の試料溶液を注入した。バナジウム-51 と妨害イオンである塩素酸素-53 を経時的にモニターし、塩化物イオンの妨害の有無を観測した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 山梨県二次医療圏別標準化死亡比

厚生労働省が公表している全国市区町村別標準化死亡比は、平成 10~14 年 (1998~2002 年) の 5 年分の死亡統計を合わせたものである。平成 12 年当時の山梨の二次医療圏は図 2 に示すとおりで、全部で 8 つある。このうち富士北麓 (⑦、吉田保健所管内) は 9 つの市町村を含み、総人口は約 10 万人である。その殆どの地域で富士山の地下水を水道原水として用いており、日常的なバナジウム摂取量は多いと考えられる。また、井戸水中バナジウム濃度は富士山の溶岩が到達している地域で高いが、富士山の溶岩到達地域と二次医療圏富士北麓はほぼ一致している (図 3)。二次医療圏富士北麓のなかで富士山の溶岩が到達しておらずバナジウム水が使われていない地域 (道志村) があるが、その地域の人口は約 2000 人であり、富士北麓に占める割合は低い。また、富士北麓以外に富士山の溶岩の到達している地域 (都留市、大月市) もあるが井戸水中バナジウム濃度が高いのはそれらの地域のごく一部である。

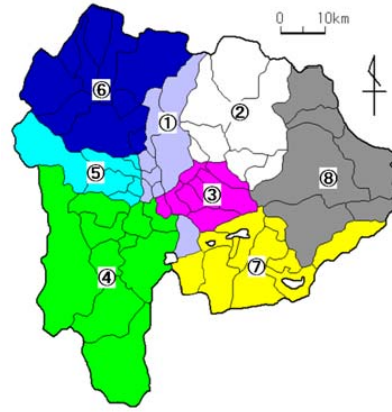


図 2 山梨県の二次医療圏 (平成 12 年)

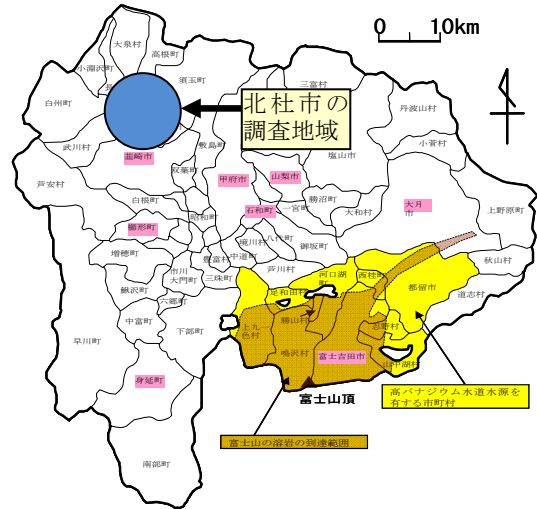


図 3 富士山の溶岩到達地域 (■)、水道水からバナジウム水がでてくる地域 (■) ならびに北杜市調査地域

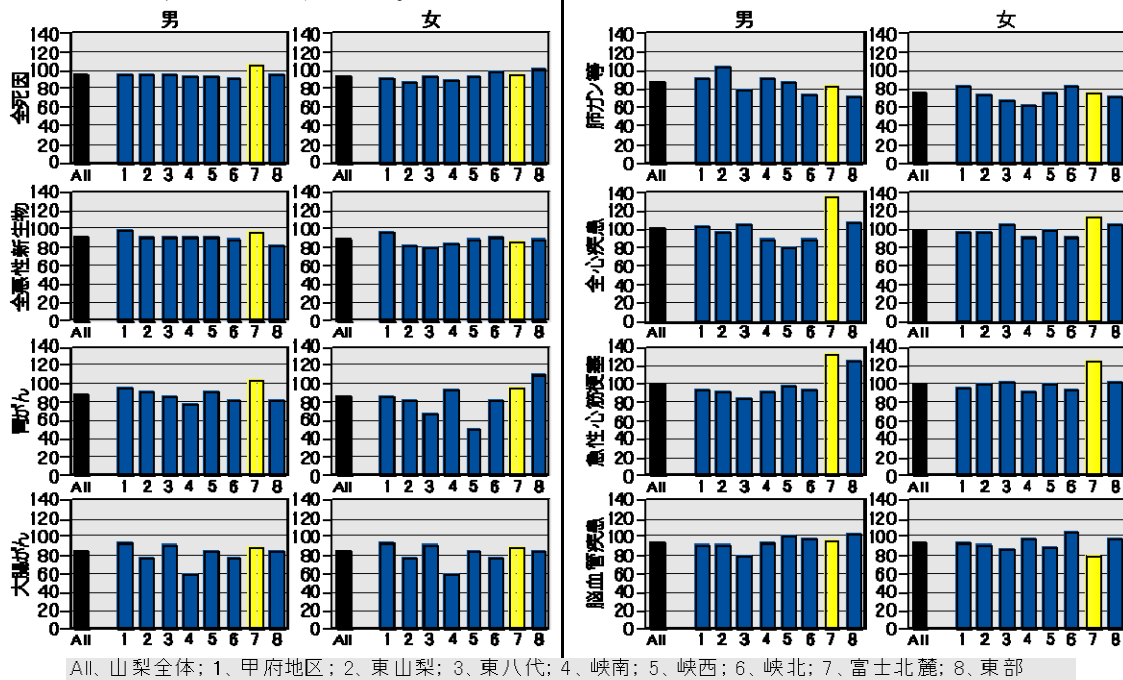


図 4 山梨県の二次医療圏別・死因別標準化死亡比 (1998-2002 の 5 年分)

男性の全死因の標準化死亡比は、富士北麓以外の7つは全国平均(100)より低くほぼ同程度であったのに対し、富士北麓は全国平均より有意に高かった(図4)。また、男性の胃癌の標準化死亡比は富士北麓が最も高かった。男女共に、全死因と急性心筋梗塞の標準化死亡比が県内で最も高く、全国平均との比較では有意に高かった。男女ともに富士北麓が最も低い死因は認められなかった。

(2) 住民検診で採取したデータ

富士北麓地域で最も人口の多い富士吉田市(約5万人)と富士河口湖町の協力のもとに、住民検診でデータならびに検査で余った尿・血液を採取した。また、対照地域として、富士北麓と年間の平均気温と標高が同程度である山梨県北杜市を選択し(図3)、北杜市の協力のもとにデータと試料を採取した。研究協力者の総数は847人で(表1)、そのうち30~65歳(709人)のデータを用いて、地域別・男女別・年代別の解析を行った。

表1 研究協力者の地域別、男女別人数

調査地	男	女	合計
富士吉田市	126(119)	246(238)	372(357)
富士河口湖町	82(57)	168(133)	250(190)
北杜市	102(65)	123(97)	225(162)
合計	310(241)	537(468)	847(709)

( ) 内は、解析に用いた30~65歳の人数

空腹時血糖値：男女ともに年齢と共に増加したが、地域間の差は認められなかった。

HbA1c(図5)：男女ともに年代別平均値は富士吉田市・富士河口湖町の方が北杜市より低く、分散分析の結果では有意であった。しかしながら年代ごとの個別の地域比較では、有意ではなかった。

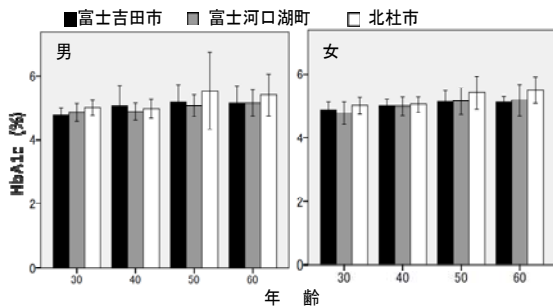


図5. HbA1cの年代別・地域別・男女別平均値(平均値±標準偏差)

内臓脂肪レベル(図6)：男女ともに加齢と共にレベルが増加するが地域差は認められなかった。

動脈硬化指標(図7)：加速度脈波から判定した動脈硬化の程度を数値化したBCチェッ

カー指数は、動脈硬化の進行と共に低下する値である。調査結果でも加齢と共に数値が低下し、動脈硬化が進行している可能性が示された。富士吉田市の女性受診者は、富士河口湖町および北杜市より有意に低く、動脈硬化の程度が高い可能性が考えられた。サンプル数が少なく有意ではなかったが、男性でも同様の傾向が認められた。

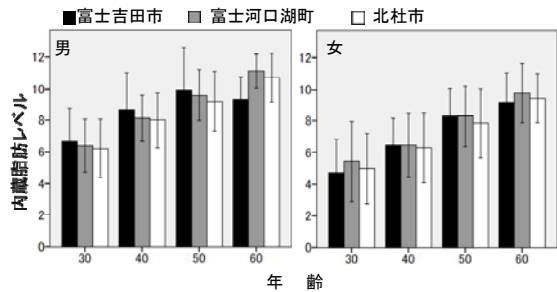


図6. 内臓脂肪レベルの年齢別・地域別・男女別平均値(平均値±標準偏差)

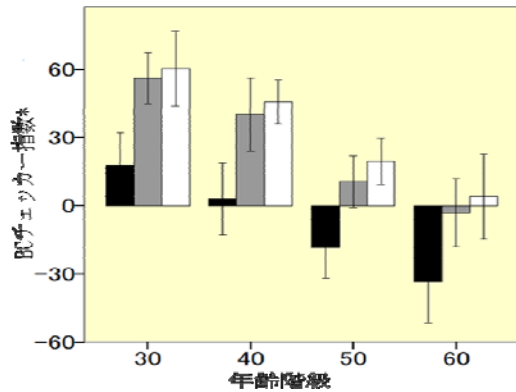


図7 女性受診者の年代別・地域別の動脈硬化指標スコア(BCチェッカーのスコア)

■、富士吉田市；■、富士河口湖町；□、北杜市  
\*値が小さいほど動脈硬化の程度が高い

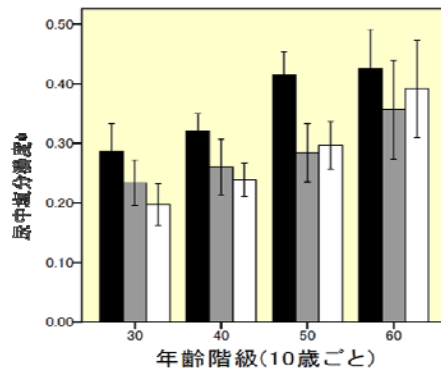


図8 女性受診者の年代別・地域別の尿中塩分濃度  
■、富士吉田市；■、富士河口湖町；□、北杜市  
\*尿中塩分濃度/クレアチニン濃度/除脂肪体重×1000

尿中塩分濃度 (図 8) : 尿中クレアチニン濃度および除脂肪体重で補正した尿中塩分濃度は、富士吉田の女性受診者が富士河口湖町・北杜市の女性受診者より高かった。サンプル数が少なかつたため有意ではなかったが、男性受診者でも同様の結果が得られた。

その他の検査項目 : 総コレステロール、中性脂肪、HDL、LDL、血圧には地域差は認められなかった。

### (3) バナジウム定量法の検討

NaCl を 0.1% 添加した試料では、クロロホルム抽出の有無にかかわらず、塩化物イオンに由来する分子イオン塩素酸素-53 は検出されなかったが、NaCl を 1% 添加した試料では、塩素酸素-53 のピークを認めると共に、塩素酸素-51 (質量数 53 のピークで、通常バナジウムはこの質量数で測定する) に由来すると考えられるピークも出現した。塩素酸素-51 に由来すると考えられるこのピークは、バナジウム濃度約  $1 \mu\text{g/L}$  のピークに匹敵した。一方、NaCl を 1% 添加した試料では、クロロホルム抽出操作を加えることにより、塩素酸素-53 ならびに塩素酸素-51 に由来すると考えられるピークは出現しなかった。つまり、クロロホルム抽出操作によって、塩化物イオンの干渉 (妨害) が取り除かれたといえる。

しかしながら、クロロホルム抽出操作を加えることによってバナジウムの回収率は最大でも 70% と低く、また、変動も大きかった。クロロホルム蒸発残渣 (バナジウムと N-Benzoyl-N-Phenyl-hydroxyl amine の複合体) の灰化が、今回用いた条件では不十分であったことによると考えられる。今後、灰化法を含めて、バナジウムの回収率を改善する手順を検討することが課題として残された。

生体試料中のバナジウム濃度は既存の報告によれば  $1 \mu\text{g/kg}$  ( $\mu\text{g/L}$ ) 前後あるいはそれ以下である。一方、尿中塩分濃度は 2% に達する試料もあり、1% 前後のものも多い。血清中には塩化物イオンが多く存在し、塩分濃度では 1% に近い。これらのことから、ICP-質量分析計による生体中微量バナジウム濃度測定にあたっては、塩化物イオンの干渉 (妨害) を取り除く必要のある。最新の ICP-質量分析計は、塩化物イオンが形成する分子イオン (塩素酸素-51) の妨害を除くためにコリジョンセルを備えたものもあるが、コリジョンセルを持たない ICP-質量分析計の場合は、試料前処理で塩化物イオンを取り除く必要がある。今回の検討で、N-Benzoyl-N-Phenyl-hydroxyl amine を用いたクロロホルム抽出が有効である可能性が示された。

本研究は、高血糖改善を含め、バナジウム水摂取の健康増進効果を期待して行った地

域相関研究であるが、山梨県の二次医療圏別標準化死亡比の比較では、バナジウム摂取量が多いと考えられる富士北麓住民の健康状態は他の地域より良好であるとは考えられなかった。また、動脈硬化の程度を示す BC チェッカー指数は、富士北麓の 50% の人口を占める富士吉田市の女性受診者で低値を示し、動脈硬化が他の地域より進んでいる可能性が示された。また、富士吉田市の女性受診者の尿中塩分濃度は他の地域より高かった。富士吉田市の塩分摂取量が他の地域より多い可能性も考えられる。これらの結果は、富士吉田市では男女共に全心疾患と急性心筋梗塞の標準化死亡比が県内で最も高いことと矛盾しない。

本研究では、住民検診調査で約 800 人のデータを収集したが、対照地域である北杜市は 225 人であり、多くはなかった。健康指標は性別ならびに年齢で異なる場合が多いため、データの解析や検定は性・年齢別に行う必要がある。サブグループに分けて、より精度の高い解析を行うためには規模のより大きい調査を行う必要があり、今後の課題として残された。

## 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 0 件)

[学会発表] (計 2 件)

- ① 瀬子義幸、外川雅子、長谷川達也 : 富士山の地下水に含まれる微量元素バナジウムは健康に良いのか? . 応用薬理研究会, 2007 年 9 月 11 日 (東京)
- ② 瀬子義幸、外川雅子、長谷川達也 : 山梨県の「高バナジウム地域」住民の健康調査. フォーラム 2008 : 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2008 年 10 月 17 日 (熊本)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

瀬子 義幸 (YOSHIYUKI SEKO)

山梨県環境科学研究所・研究管理幹

研究者番号 : 60133360

(2) 研究分担者

長谷川 達也 (TATSUYA HASEGAWA)  
山梨県環境科学研究所・主任研究員  
研究者番号：90208489