

令和元年9月3日現在

機関番号：11401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09124

研究課題名(和文)メチル水銀の生殖機能に及ぼす影響に関する研究

研究課題名(英文) Associations of environmental exposures to methylmercury and selenium with female infertility: A case-control study.

研究代表者

村田 勝敬 (Murata, Katsuyuki)

秋田大学・医学系研究科・教授

研究者番号：80157776

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：メチル水銀をはじめとする金属類曝露と妊孕性の関連を調べる目的で、不妊女性患者98名と30代女性労働者43名から提供された血液検体および生活習慣や食生活に関する質問紙調査の回答を用いて患者対照研究を行った。2群間で血中総水銀、鉛、カドミウム、砒素、マンガン、亜鉛、セレンを比較した。患者・対照群間の血中総水銀濃度に有意差はなかったが、血中セレン濃度および血中セレン/水銀モル比は患者群で有意に低かった。調整総水銀濃度は患者群で有意に高く、調整セレン濃度は患者群で有意に低かった。多重ロジスティック回帰分析による調整後も、血中総水銀濃度が高いことと血中セレン濃度が低いことは不妊と有意な関連があった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は妊孕性(生物学的な妊娠しやすさ)に対してメチル水銀が悪影響を及ぼす一方、セレンには保護作用がある可能性があることを世界で初めて示唆した研究である。妊娠を希望する女性は、メチル水銀含有量が低く、セレンや多価不飽和脂肪酸の含有量の多い魚介類の摂取を心がけることが望まれる。

研究成果の概要(英文)：To investigate the association between environmental exposures to metals and female fertility, we conducted a case-control study, including 98 infertile women (infertile group) and 43 female workers in their thirties (control group) who provided blood samples and returned a questionnaire on lifestyles and dietary characteristics. Blood levels of mercury, lead, cadmium, arsenic, manganese, zinc, and selenium were compared between the groups. The mean selenium level in blood and the selenium/mercury molar ratio were significantly lower in the infertile group than in the control group. By contrast, blood mercury levels after adjusting for blood selenium and age were significantly higher in the infertile group than in the control group. Multiple logistic regression analyses confirmed significant associations of infertility with elevated mercury and reduced selenium levels. Methylmercury and selenium exposures appear to have adverse and protective effects on female fertility, respectively.

研究分野：環境保健学

キーワード：メチル水銀 セレン 妊孕性

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

自然作用や産業活動によって環境中に放出された水銀は、大気、水、土壌および生物圏を循環するが、ヒトは主に、食物連鎖により生物学的濃縮されたメチル水銀を魚介類の摂食を介して取り込む。メチル水銀の健康影響として神経毒性が知られ、世界保健機関および各国の保健機関は、筆者が長年携わってきたフェロー諸島出生コホート研究やセイシェル小児発達研究・小児発達栄養研究の報告を踏まえて(村田ほか, 2011)、妊娠・授乳期の女性や乳幼児に対して魚介類摂取に関する勧告を行っているところである。

メチル水銀の毒性として他に生殖機能への影響も指摘されているが、明らかなエビデンスとなる研究報告は未だ存在しない。メチル水銀が精子形成や女性性周期に影響を及ぼす動物実験結果(Orisakwe et al., 2001; Davis et al., 2001) はあるものの、ヒトの生殖機能への影響については先行研究が極めて少なく、その評価は分かれている。例えば、香港で行われた症例対照研究(Choy et al., 2002) によれば、不妊でないカップルと比較して不妊カップルでは血中水銀濃度が高く、特に「原因不明の不妊症」および「異常精液所見」の患者では対照と比較し血中水銀濃度が高い結果であった。一方で、サウジアラビアの体外受精中の女性では、血中および卵胞内水銀濃度と体外受精の結果(受精および妊娠) に明らかな関連を認めなかった(Al-Saleh et al., 2008)。また、最近では米国から、毛髪水銀濃度と体外受精の結果に関連はないとする報告(Wright et al., 2015) がある一方で、毛髪水銀濃度と卵巣予備能(超音波による胞状卵胞数計測、AFC) に強い負の相関があるとする報告(Souter et al., 2014) も出ている。これらの研究には複数の課題が見受けられる。近年、低濃度のメチル水銀毒性は、セレンによってメチル水銀固有の健康影響が攪乱され、検出され難くなることも報告されているが(Nakamura et al., 2014)、上記の研究ではセレンの影響について考慮されていない。また、魚多食集団である日本人のメチル水銀濃度(毛髪) が平均 1.5-2.2 ppm 程度(Ohno et al., 2007; Iwasaki et al., 2003) であるのに対し、先行研究の対象者のメチル水銀濃度の中央値は 0.6 ppm 程度で非常に低濃度かつ狭い曝露レンジに分布しているため、メチル水銀の影響が十分に検出されていない恐れがある。メチル水銀と生殖機能に関して、わが国からの疫学研究は未だなく、相対的に高濃度の水銀曝露の影響については先行研究から知ることはできない。

2. 研究の目的

本研究では、魚介類摂取の多いわが国で初めて、メチル水銀をはじめとする金属類曝露と妊孕性の関連を調べる疫学調査を実施した。

出生動向基本調査によれば、わが国の不妊に悩む夫婦の割合は 17.8% と非常に高く、生殖補助医療実施件数も 32 万件(2012 年) と世界一の不妊治療大国である。晩婚化に伴う、妊娠を望む女性の高齢化、そして不妊治療へのアクセスの良さが主な理由と考えられているが、他の先進国と比較して明らかに曝露量の多いメチル水銀の影響を明らかにすることは、わが国の公衆衛生上、大きな意義を持つと考えられる。結果によっては、魚介類摂取者のリスク・ベネフィットを考える上で参考となる資料となり、わが国の食事摂取基準や不妊予防の保健指導にも影響を与えうる。また、国際的観点に立てば、不妊症は有病割合が約 10%~15% のよく見られる疾患であり、水銀をはじめ、タバコ、殺虫剤、ポリ塩化ビニル、鉛、カドミウムといった環境有害物質の生殖機能に与える影響に関する研究は最近の重要なトピックの一つである。米国では、人種間で生殖補助医療の成績に差があり(白人が最も治療成績が良い; Fujimoto et al., 2010)、その理由として解剖学的・遺伝学的差異と並んで、魚介類摂取量の差も一つの仮説として挙げられている。水銀曝露と不妊症の関連は国際的にも関心の高いテーマである。

水俣病が発生してから半世紀以上経過し、日本での高濃度メチル水銀汚染はもはやないものの、自然界および産業界から依然として水銀は排出されており、低濃度水銀曝露の健康影響は胎児や小児の神経発達をはじめとして必ずしも全て解決しているわけではない。さらに発展途上国では、いまだ火力発電所からの化石燃料の燃焼に伴う水銀蒸気の湖沼への蓄積や、金採掘および小規模水銀鉱山による水銀汚染が問題になっており、低濃度のメチル水銀汚染は現在進行形の課題である。本研究は、従来、神経毒性を中心としたメチル水銀研究に新たなエビデンスを加えるもので、国際保健上の意義は大きい。

3. 研究の方法

本研究は秋田大学医学部・大学院医学系研究科倫理委員会の承認を得て行われた(承認番号 1543, 2016 年 7 月 25 日)。秋田県内の産婦人科にて不妊と診断された女性患者 98 名と県内の健康保険組合加入の 30 代女性労働者 49 名(このうち 3 名は妊娠中、3 名は不妊治療の経験有のため対照群から除外し、解析対象者は 43 名)により患者対照研究を行った。不妊検査時または健診時の上乗せ採血による血液検体(5ml) から血中総水銀、鉛、カドミウム、ヒ素、マンガン、亜鉛、セレン(ICP-MS 法)、抗ミュラー管ホルモン(AMH) 値ほか生殖ホルモンを測定した。毛髪検体は患者群のみ後頭部から採取し、3cm を用いて毛髪中総水銀値を国立水俣病総合研究センターにて測定した。同時に質問紙調査を実施し、生活習慣と食生活(BDQH を使用)を調査した。2 群間で血中総水銀、鉛、カドミウム、砒素、マンガン、亜鉛、セレンを比較し、抗ミュラー管ホルモン(AMH) 値と各血中金属類濃度との相関分析を行った。さらに、金属類

の相互作用や生活習慣等の影響を考慮するため、多重ロジスティック回帰分析を行った。

4. 研究成果

患者群で有意に年齢が高かったが、両群の社会経済的因子や生活習慣は同様であった (表 1)。

表 1. 対象者の背景因子

	患者群 (98 名)	対照群 (43 名)	<i>p</i> 値
年齢 (歳)	35.2 ± 4.1	33.6 ± 2.5	< 0.01
大卒以上 (%)	21 (22.3)	11 (28.2)	0.47
世帯年収 (%)			0.59
< 200 万円	8 (8.2)	3 (7.0)	
200–599 万円	48 (49.0)	17 (39.5)	
600 万円以上	29 (29.6)	14 (32.6)	
不明	13 (13.3)	9 (20.9)	
子どもあり (%)	15 (15.3)	20 (52.6)	< 0.01
BMI	21.9 ± 4.0	21.7 ± 3.2	0.75
喫煙状況			0.69
現在喫煙者 (%)	9 (9.6)	6 (14.0)	
以前吸ったことがある, %	20 (21.3)	10 (23.3)	
週 1 回以上飲酒者 (%)	37 (38.5)	22 (52.4)	0.13
多価不飽和脂肪酸摂取量 (g/day)	11.4 (3.6)	10.6 (3.4)	0.22

患者・対照群間の血中総水銀濃度に有意差はなかったが、血中セレン濃度 (189 ± 25 μg/L 対 200 ± 25 μg/L) および血中セレン/水銀モル比 (94.6 ± 44.3 対 118.4 ± 70.5) は患者群で有意に低かった (表 2)。

表 2. 血中金属濃度

	患者群 (98 名)	対照群 (43 名)	<i>p</i> 値
総水銀, μg/L	5.3 (2.2 – 14.5)	5.0 (1.8 – 10.0)	0.45
鉛, μg/dL	0.80 ± 0.31	0.78 ± 0.27	0.70
カドミウム, μg/L	1.2 (0.4 – 2.5)	1.0 (0.5 – 2.4)	0.17
総ヒ素, μg/L	4.0 (1.1 – 11.9)	4.2 (1.8 – 11.9)	0.42
セレン, μg/L	189 ± 25	200 ± 25	0.01
亜鉛, μg/dL	530 ± 66	550 ± 72	0.11
マンガン, μg/L	14.1 ± 4.0	15.0 ± 4.4	0.25
セレン/水銀モル比	94.6 ± 44.3	118.4 ± 70.5	0.046

年齢とセレン濃度で調整した総水銀濃度は患者群で有意に高く、年齢と総水銀濃度で調整したセレン濃度は患者群で有意に低かった (図 1)。多重ロジスティック回帰分析による調整後も、血中総水銀濃度が高いことと血中セレン濃度が低いことは不妊と有意な関連があった (表 3)。

不妊の要因別に検討すると、対照群と比べ、子宮内膜症および原因不明の不妊患者の血中セレン濃度は有意に低かった (図 2)。また、AMH 値と血中金属類濃度に有意な相関は認めなかった。

本研究は妊孕性に対してメチル水銀が悪影響を及ぼす一方、セレンには保護作用がある可能性があることを世界で初めて示唆した研究である。妊娠を希望する女性は、メチル水銀含有量が低く、セレンや多価不飽和脂肪酸の含有量の多い魚介類の摂取を心がけることが望まれる。

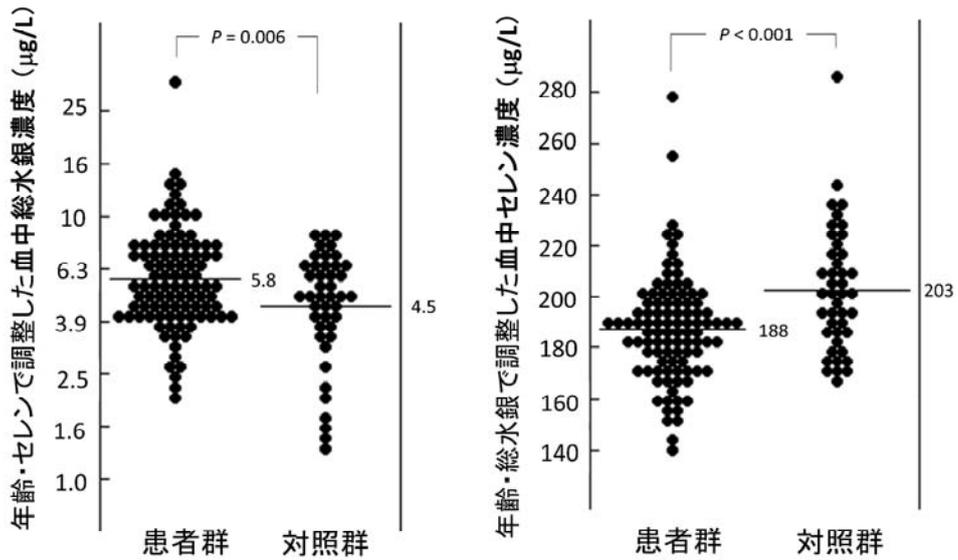


図1. 調整後血中総水銀濃度・セレン濃度

表3. 多重ロジスティック回帰分析の結果

血中金属類	モデル 1 (141 名) 年齢調整		モデル 2 (135 名) 年齢・生活習慣調整		モデル 3 (116 名) 年齢・生活習慣・社会 経済因子調整	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
総水銀 (\log_{10})	14.7	1.57 – 138	15.0	1.23 – 183	39.9	1.91 – 836
鉛	1.05	0.91 – 1.23	1.02	0.87 – 1.20	1.04	0.86 – 1.26
カドミウム (\log_{10})	2.88	0.33 – 25.4	4.32	0.32 – 57.7	2.31	0.12 – 45.4
総ヒ素 (\log_{10})	0.35	0.07 – 1.84	0.39	0.06 – 2.51	0.44	0.05 – 3.94
セレン	0.97	0.96 – 0.99	0.97	0.95 – 0.99	0.96	0.93 – 0.99
亜鉛	1.00	1.00 – 1.00	1.00	1.00 – 1.00	1.00	1.00 – 1.00
マンガン	0.92	0.83 – 1.02	0.93	0.84 – 1.04	0.90	0.80 – 1.02

OR、Odds 比；95%CI、95%信頼区間。

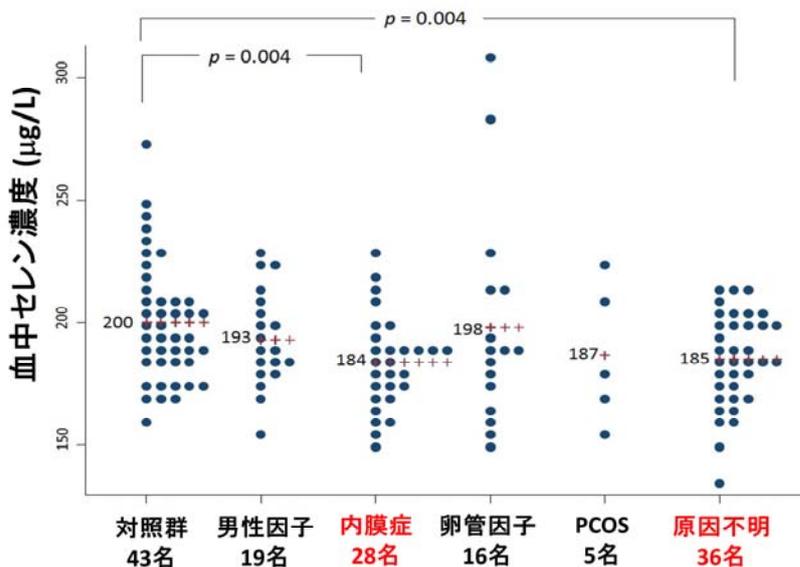


図2. 不妊の要因別セレン濃度

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Maeda E, Murata K, Kumazawa Y, Sato W, Shirasawa H, Iwasawa T, Izumo K, Tatsuta N, Sakamoto M, Terada Y: Associations of environmental exposures to methylmercury and selenium with female infertility: a case-control study. *Environ Res* 168: 357-363, 2019 (査読有)

〔学会発表〕(計 1 件)

前田恵理、村田勝敬、熊澤由紀代、佐藤亘、白澤弘光、岩澤卓也、出雲公子、龍田希、坂本峰至、寺田幸弘. 環境化学物質の妊孕性への影響—患者対照研究. 第89回日本衛生学会学術総会. 2019年2月3日.

〔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〕

特になし

6. 研究組織

研究分担者氏名：前田 恵理

ローマ字氏名：Eri Maeda

所属研究機関名：秋田大学

部局名：医学（系）研究科（研究院）

職名：講師

研究者番号（8桁）：30778395

研究分担者氏名：坂本 峰至

ローマ字氏名：Mineshi Sakamoto

所属研究機関名：国立水俣病総合研究センター

部局名：その他部局等

職名：部長

研究者番号（8桁）：60344420

研究分担者氏名：寺田 幸弘

ローマ字氏名：Yukihiro Terada

所属研究機関名：秋田大学

部局名：医学（系）研究科（研究院）

職名：教授

研究者番号（8桁）：10260431

研究分担者氏名：岩田 豊人

ローマ字氏名：Toyoto Iwata

所属研究機関名：秋田大学

部局名：医学（系）研究科（研究院）

職名：助教

研究者番号（8桁）：00321894

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。