

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2005～2008

課題番号：17406014

研究課題名（和文） PCB とメチル水銀の健康リスクに関する疫学研究コンソーシアム

研究課題名（英文） Epidemiological study consortium on health risks of exposures to PCB and methylmercury

研究代表者

仲井 邦彦（NAKAI KUNIHICO）

東北大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：00291336

研究成果の概要：

魚を多食する集団を対象とした出生コホート調査である、フェロー諸島およびセイシェル共和国の調査に加え、東北地区で進められている調査（Tohoku Study of Child Development, TSCD）について、曝露指標の比較、共通のエンドポイントを用いたリスク評価の比較、心理発達指標の信頼性評価について検討した。曝露指標のうち、メチル水銀についてはセイシェル共和国＞フェロー諸島＞TSCD の順であり、PCB 曝露については、母乳中濃度から推測してフェロー諸島＞＞TSCD＞セイシェル共和国と考えられた。有機フッ素系化学物質については、フェロー諸島と TSCD で比較できたが、化学物質によって曝露レベルの順位は異なった。曝露指標と健康指標との関連性について、調査間で不一致が見られたが、その理由と曝露指標との関連性は必ずしも単純な関係ではなく、複合的な曝露影響、魚摂取と密接だが未測定の要因による影響などの関与なども推測され、今後のリスク評価作業において考慮すべき課題と考えられた。また、乳幼児発達検査法である Bayley Scales of Infant Development (BSID) について、TSCD の結果についてセイシェル共和国で BSID の精度管理を担当する研究者による外部評価を行い、採点結果のカップ係数は 0.74 と良好な結果が示された。BSID の結果の国際比較が可能な精度であると考えられた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005 年度	4,000,000	0	4,000,000
2006 年度	2,800,000	0	2,800,000
2007 年度	2,800,000	840,000	3,640,000
2008 年度	3,300,000	990,000	4,290,000
総計	12,900,000	1,830,000	14,730,000

研究分野：医歯薬学 A

科研費の分科・細目：衛生学

キーワード：メチル水銀、PCB、コホート調査、国際比較

## 1. 研究開始当初の背景

魚摂取の栄養学的側面と、魚摂取に伴う環境残留性化学物質による毒性学的側面の両者に焦点を当てた疫学調査が海外の

各所で進行中であり、特に a) 南デンマーク大学 Grandjean 教授らが進めるフェロー諸島での調査、b) ロチェスター大学 Davidson 教授らが進めるセイシェル共和国の調査の 2

つが着目された。我が国でも分担研究者の佐藤らが同様な疫学調査を東北地区にて進めていた (TSCD、厚生労働科学研究)。魚は良質な栄養源と考えられ、日本の食文化の根幹をなす食材でもあるが、難分解性の化学物質が食物連鎖を経て生物濃縮されるため、海外では、妊婦および児に対して一部の魚の摂取を制限する動きが活発化し、わが国でもメチル水銀について、妊娠中の女性を対象に耐容摂取量が食品安全委員会から示され、厚生労働省から一部の魚種の摂取制限が勧告されている。

しかしながら、その一方で、フェロー諸島とセイシェル諸島における調査結果には一致しない点が少なくなく、その合理的な説明が求められている。東北地区のコホート調査である TSCD も順調に進展しつつあり、調査結果が示されている。魚摂取のリスク評価に関して、先行研究と連携しつつ問題点を明らかにする作業が必要と考えられた。

## 2. 研究の目的

フェロー諸島およびセイシェル共和国における出生コホート調査と連携し、TSCD を含む3つの調査研究の比較を目指した。とくに、曝露要因の比較、共通のエンドポイントを用いたリスク評価の検討、ならびにコホート調査で用いられる児の発達の測定指標について、国際間の信頼性の比較を目指した。

## 3. 研究の方法

情報交換と難分解性有機汚染物質に関する化学分析を中心に作業を進めた。情報交換については、フェロー諸島で調査を進めている Grandjean 博士、Weihe 博士らと、セイシェル共和国で調査を進めている Davidson 博士、Myers 博士らを招聘し、TSCD 調査地にて研究協議を行った。また、必要に応じて情報を継続的に交換した。さらに、生後7から18ヶ月の児を対象に東北地区で実施した乳幼児発達検査である BSID については、セイシェル共和国でその精度管理を担当した Choisy 氏 (セイシェル共和国厚生省上級管理官) を招き、BSID の信頼性評価を行った。

難分解性有機汚染物質の化学分析については、各コホート研究で発表された分析結果を参照するとともに、PCB については TSCD で採取した母乳試料の提供を受け、高分解能ガスクロマトグラフィー/高分解能質量分析計 (GCMS) による測定を実施し

た。また、PFC については、新たに女性より血液試料の提供を受け、GCMS による化学分析を行った。生体試料の提供に際しては、東北大学医学系研究科倫理委員会に研究計画を提出し、承認を得て調査を実施した。

## 4. 研究成果

### (1) 曝露指標に関する比較

フェロー諸島、セイシェル共和国および TSCD について、曝露指標を比較した。Table 1 に出産時の母親毛髪総水銀および母乳中総 PCB 濃度を、Table 2 に血清中有機フッ素系化学物質 (PFC) の濃度を示した。メチル水銀曝露については、セイシェル共和国>フェロー諸島>TSCD の順となった。一方、母乳 PCB や血清 PFC について、セイシェル共和国の疫学調査では化学分析は行われていないか、または公表されていない。しかし、セイシェル共和国とフェロー諸島の2つの調査については、調査対象児の5-7歳頃の血清 PCB データで比較は可能であり、フェロー諸島では血清 PCB 中央値は 7.8ng/g (7歳。Chemosphere 62:1167 2006) であるのに対し、セイシェル共和国では血清中 PCB はいずれも検出下限値 (0.2 ng/g) 未満と報告されている (5歳半。JAMA 208:701, 1998)。セイシェル共和国における PCB 曝露レベルは低いと考えられる。このため、PCB 曝露については、フェロー諸島>>東北地区>セイシェル共和国の順と推測された。一方、PFC については、perfluorooctanoic sulfonate (PFOS) は TSCD よりフェロー諸島で高いものの、perfluorooctanoic acid (PFOA) および perfluoronanoic acid (PFNA) については TSCD の方が高い数値が示された。

Table 1. Maternal hair mercury and total PCBs in breast milk (median (range))

	Maternal hair Hg $\mu\text{g/g}$	Milk total PCBs $\text{ng/g-fat}$
Faroe	4.5(0.2-39.1) <sup>1</sup>	1500(690-4600) <sup>2</sup>
Seychelles	6.6(0.6-36.4) <sup>3</sup>	-
Tohoku	2.0(0.3-9.6)	102(31-274)

<sup>1</sup>日本衛生学雑誌 60:4, 2005.

<sup>2</sup> Environ Health 4:12, 2005.

<sup>3</sup> Neurotoxicol 16:641, 1995.

胎児期におけるメチル水銀曝露の神経行動学的な影響について、フェロー諸島では負の影響が示されているが、セイシェル共和国

では負の影響は明らかではない。東北地区では、新生児行動評価のうち運動クラスター指標で負の影響が示されている（投稿準備中）。すなわち、メチル水銀の曝露レベルとの間に一致が見られない。この理由としてエンドポイントの違いなど研究方法に起因するもの、社会経済的要因などの交絡要因における差異の関与の他に、PCBやPFCによる複合曝露の可能性も否定できないと考えられた。

Table 2. Serum concentrations (median (range), ng/ml) of polyfluoroalkyl compounds

	FFOS	PFOA	PFNA
Faroae <sup>1</sup>	23.7(16.4-38.3)	2.4(0.1-4.0)	0.6(0.1-1.2)
Tohoku	4.9(1.7-11.0)	3.0(0.8-12.0)	1.5(0.5-6.2)

<sup>1</sup>Environ Sci Technol 42:6291, 2008.

## (2) 魚摂取のリスク評価の比較

魚摂取のリスク評価を巡って、東北地区の調査結果とフェロー諸島の結果で最大の違いは、出生体重への影響であった。東北地区の調査結果では、臍帯血総PCB濃度は出生体重と負の関連性を示すものの、母親毛髪総水銀については出生体重との関連性は男児で負または関連性がない、という結果であった。その一方で、母親の魚摂取量は出生体重と正に関連し、栄養学的な利点を示す結果となった（Organohalogen Compounds, 70:2258, 2008）。しかしながら、Grandjeanらは、メチル水銀およびPCBによる出生体重の影響は観察されず、臍帯血 eicosapentaenoic acid (EPA) が独立して負の要因であり、母親の魚摂取量が増えると出生体重が減少するリスク要因となることを示した（Int J Epidemiol. 30:1279 2001）。ただし、同じ n-3 系多価不飽和脂肪酸である docosahexaenoic acid は出生体重と関連がなく、変数が総リン脂質に占める割合で示されており、絶対濃度ではない。この点について、Grandjean 博士からは絶対量ではなく細胞膜中の相対濃度が重要という議論がなされた。多価不飽和脂肪酸の摂取により出生体重が減少するのか、臍帯血中の不飽和脂肪酸の分析は困難であるものの、検証が必要と考えられた。さらに、検討すべき可能性として、魚摂取に関連する未知の要因が関与する可能性も否定できない。例えば、PFC 曝露に伴う出生体重の減少が複数の疫学的調査により示されているが、その PFC の曝露経路の

一つは魚摂取とされている（図書①参照）。

## (3) BSID の信頼性評価について

疫学調査の結果を国際比較する上で、発達指標として用いられた心理検査の信頼性評価が大きな課題となる。このため、TSCD の BSID 検査事例からランダムに選択し DVD 化し、Davidson 博士に提供し、外部評価を行った。実際の作業は、セイシェル共和国で BSID の信頼性評価を担当した Choisy 氏（セイシェル共和国上級管理官）が、日本人通訳を確保して作業した。カッパ係数は n=30（テスト数は 5 名）で、0.74 (p<0.0001) という結果が得られた。この結果は、TSCD 調査結果と、海外の先行研究の調査結果を比較することが可能であることを示すものと考えられた。

以上、魚を多食する集団を対象とした出生コホート調査である、フェロー諸島、セイシェル共和国および TSCD について、曝露指標の比較、共通のエンドポイントを用いたリスク評価の検討、心理発達指標の信頼性評価について検討した。各調査地点は、社会経済的条件などが異なっており、調査結果が異なることも十分考えられるものの、複数の曝露要因の複合的な作用や未測定の原因による影響も考慮すべきであることが示唆される結果と考えられた。これらの事項を考慮したリスク評価が必要と考えられた。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計8件)

- ① 仲井邦彦, 中村朋之, 村田勝敬, 佐藤洋. 東北コホート調査と曝露評価. 日本衛生学雑誌. (in press) (査読有り)
- ② Nakamura T, Nakai K, Matsumura T, Suzuki S, Saito Y, Satoh H. Determination of dioxins and polychlorinated biphenyls in breast milk, maternal blood and cord blood from residents of Tohoku, Japan. Sci Total Environ 394:39-51, 2008. (査読有り)
- ③ Suzuki K, Nakai K, Nakamura T, Hosokawa T, Okamura K, Sakai T, Murata K, Satoh H. Associations of neonatal neurobehavioral status with cord blood PCB, maternal hair mercury and maternal fish intake, in the Tohoku Study of Child Development. Organohalogen Compounds 69: 2102-2105, 2007. (査読なし)
- ④ Nakai K, Nakamura T, Suzuki K, Shibata Y, Satoh H. The biological monitoring program of persistent organic pollutants

in Japan: 1. Concentrations of organochlorine pesticides in breast milk, cord blood and maternal blood. Organohalogen Compounds 69:1953-1956, 2007. (査読なし)

- ⑤ Nakamura T, Nakai K, Suzuki K, Kameo S, Suzuki S, Saito Y, Shibata Y, Hosokawa T, Okamura K, Sakai T, Satoh H. The biological monitoring program of persistent organic pollutants in Japan: 2. Concentrations of dioxins and polychlorinated biphenyls in breast milk, cord blood and maternal blood. Organohalogen Compounds 69: 1957-1960, 2007. (査読なし)
- ⑥ Murata K, Sakamoto M, Nakai K, Dakeishi M, Iwata Y, Liu X-J, Satoh H. Subclinical effects of prenatal methylmercury exposure on cardiac autonomic function in Japanese children. Int Arch Occup Environ Health 79:379-386, 2006. (査読あり)
- ⑦ Iwata T, Nakai K, Sakamoto M, Dakeishi M, Satoh H, Murata K. Factors affecting had tremor and postural sway in children. Environmental Health and Preventive Medicine 11:17-23, 2006. (査読あり)
- ⑧ Dakeishi M, Nakai K, Sakamoto M, Iwata T, Suzuki K, Liu XJ, Ohno T, Kurosawa T, Satoh H, Murata K. Effects of hair treatment on hair mercury-The best biomarker of methylmercury Exposure? Environmental Health and Preventive Medicine 10:208-212, 2005. (査読あり)

[学会発表] (計11件)

- ① 仲井邦彦, 鈴木恵太, 菅原知子, Wang Hui, 櫻井梢, 島田美幸, 黒川修行, 亀尾聡美, 岡村州博, 村田勝敬, 細川徹 佐藤洋. 環境由来化学物質の周産期曝露と子どもの発達との関連: 生後7および18ヶ月の発達検査結果から. 第79回日本衛生学会, 東京, 2009年3月29-4月1日.
- ② Satoh H, Nakai K, Suzuki K, Kurokawa N, Oka-Sugawara T, Tatsuta N, Ohba T, Shimada M. Cohort study of the effects of perinatal exposure to methylmercury and POPs on development of infants in Japan; an interim report of Tohoku Study of Child Development. NIMD Forum 2009, Minamata, February 19-20, 2009.
- ③ 仲井邦彦, 村田勝敬, 細川徹, 堺武男, 岡村州博, 佐藤洋. 東北コーホート調査の到達点と課題—曝露評価の重要性を含めて. 第78回日本衛生学会, 熊本, 2008年3月28-31日.
- ④ Nakai K, Nakamura T, Suzuki K, Shibata Y, Murata K, Satoh H. The biological monitoring program of persistent organic pollutants in Japan: 1. Concentrations of organochlorine pesticides in breast milk, cord blood and maternal blood. 27th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants, Tokyo, September 2-7, 2007.
- ⑤ Nakamura T, Nakai K, Suzuki K, Kameo S, Suzuki S, Saito Y, Shibata Y, Satoh H. The biological monitoring program of persistent organic pollutants in Japan: 2. Concentrations of dioxins and polychlorinated biphenyls in breast milk, cord blood and maternal blood. 27th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants, Tokyo, September 2-7, 2007.
- ⑥ 中村朋之, 仲井邦彦, 亀尾聡美, 鈴木滋, 斎藤善則, 柴田康行, 佐藤洋. ヒト生体試料の残留性有機汚染物質モニタリング: 1 ダイオキシン類およびPCBs. 第16回環境化学討論会, 北九州, 2007年6月20-22日.
- ⑦ 亀尾聡美, 仲井邦彦, 中村朋之, 柴田康行, 佐藤洋. ヒト生体試料の残留性有機汚染物質モニタリング: 2 DDT、HCH、ヘプタクロル、クロルデン、ドリン類. 第16回環境化学討論会, 北九州, 2007年6月20-22日.
- ⑧ 仲井邦彦, 中村朋之, 亀尾聡美, 柴田康行, 佐藤洋. ヒト生体試料の残留性有機汚染物質モニタリング: 3 ToxapheneとMirex. 第16回環境化学討論会, 北九州, 2007年6月20-22日.
- ⑨ Satoh H, Suzuki K, Nakai K, Sakurai K, Kameo S, Okamura K, Hosokawa T, Murata K, Sakai T. Perinatal exposure to methylmercury and PCBs in Japan. International Conference on Fetal Programming and Developmental Toxicity, Torshavn, Faroe Islands, May 20-24, 2007.
- ⑩ 仲井邦彦, 中村朋之, 鈴木恵太, 櫻井梢, 島田美幸, 黒川修行, 佐藤洋. 周産期におけるダイオキシン類とPCBs曝露の推定方法について: 臍帯血、母体血および母乳中濃

度の関連性. 第77回日本衛生学会, 大阪, 2007年3月25-28日.

- ① 中村朋之, 仲井邦彦, 鈴木恵太, 小泉敦子, 社本博司, 山内慎, 松村徹, 大葉隆, 亀尾聡美, 佐藤洋. 臍帯血、母乳中PCBsとdioxins等の濃度の国際比較. 第15回環境化学討論会, 仙台, 2006年6月20-22日.

[図書] (計4件)

- ① 仲井邦彦, 佐藤洋. 難分解性有機汚染物質 (POPs) の健康リスクと疫学的知見. 小角のあゆ 228:769-775, 2009.
- ② Suzuki K, Nakai K, Tatsuta N, Okamura K, Sakai T, Satoh H, Hosokawa T. Maternal smoking, quality of home environment and offspring development. In Tolson K, Veksler E, editors. Research focus on smoking and women's health. New York: Nova Science Publishers, pp183-198, 2008.
- ③ Nakai K, Nakamura T, Shibata Y, Suzuki K, Kameo S, Saito Y, Hosokawa T, Okamura K, Murata K, Satoh H. The biological monitoring program of persistent organic pollutants in Japan: concentrations of dioxins, polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides in maternal blood, breast milk and cord blood. In: Morita M, editor. POPs Research in Asia. Tokyo: Isebu, pp405-408, 2008.
- ④ 仲井邦彦, 堺武男, 岡村州博, 細川徹, 村田勝敬, 佐藤洋. 環境由来化学物質による周産期曝露が出生児に及ぼす影響. 周産期学シンポジウム23, 東京: メジカルレビュー社, pp19-25, 2005.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

仲井 邦彦 (NAKAI KUNIHICO)  
東北大学・大学院医学系研究科・准教授  
研究者番号: 00291336

### (2) 研究分担者

佐藤 洋 (SATO HIROSHI)  
東北大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号: 40125571

村田 勝敬 (MURATA KATSUYUKI)  
秋田大学・医学部・教授  
研究者番号: 80157776

坂本 峰至 (SAKAMOTO MINESHI)  
国立水俣病総合研究センター・疫学研究部・部長  
研究者番号: 60344420

亀尾 聡美 (KAMEO SATOMI)  
群馬大学・大学院医学系研究科・助教  
研究者番号: 40312558

### (3) 連携研究者

該当なし。

### (4) 研究協力者

Philip W. DAVIDSON  
ロチェスター大学・医学部・教授

Gary MYERS  
ロチェスター大学・医学部・教授

Octavie CHOISY  
セイシェル厚生省・上級管理官

Philip GRANDJEAN  
南デンマーク大学・医学部・教授

鈴木 恵太 (SUZUKI KEITA)  
東北大学・大学院教育学研究科・日本学術振興会特別研究員 (PD)

櫻井 梢 (SAKURAI KOZUE)  
東北大学・大学院医学系研究科・大学院生、  
日本学術振興会特別研究員

島田 美幸 (SHIMADA MIYUKI)  
東北大学・大学院医学系研究科・大学院生、  
日本学術振興会特別研究員