

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20510026

研究課題名(和文) 健康診断被験者母子の毛髪PIXE分析と環境健康影響調査

研究課題名(英文) PIXE analysis of hairs and environmental health impact assessment of mothers and infants on medical checkups

研究代表者

高辻 俊宏 (TAKATSUJI TOSHIHIRO)

長崎大学・環境科学部・准教授

研究者番号：70163219

## 研究成果の概要(和文)：

福岡市の乳幼児健康診断の1か月健診と10か月健診を受診する母子から収集した3600検体について、毛髪中の微量元素を粒子線励起X線(PIXE)分析で測定した。PIXEによる測定結果は健診結果とともにデータベース化した。母親毛髪のPIXE分析結果と乳児のアトピー発症の関係を調べたところ、母親の毛髪にセレン(Se)が少ない場合にアトピー発症が多いことがわかった。また、Si、Mn、Br、Srにも関係を見いだされた。PIXEによる毛髪測定健康診断への応用の可能性と、アトピー発症の原因を知る手がかりを得た。

## 研究成果の概要(英文)：

3600 hair samples of mothers and infants were collected at one-month and ten-month infant medical checkups in Fukuoka City. Trace elements in the hairs were measured using particle induced X-ray emission (PIXE) method. We compiled a database of the measured data and the medical checkup results. We found atopic dermatitis of infants is frequent when concentration of selenium in mother's hair is low. Relations were also found for Si, Mn, Br and Sr. We found possibility to apply PIXE method to medical checkups and a clue about the causes of atopic dermatitis.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：放射線生物物理学

科研費の分科・細目：環境学・環境影響評価・環境政策

キーワード：健康影響評価、毛髪PIXE分析

## 1. 研究開始当初の背景

1) 有害重金属類による健康影響で最も敏感で深刻なものに子供の発生・発達異常がある。環境中の有害重金属類の一部は魚介類での食物連鎖をへて濃縮され、人体に摂取される。そのため、妊婦が魚介類を食することを制限する規制を公布している国も多数あった。

2) 人体への有害重金属の取り込みを見積もる方法として、毛髪を採取して測定する方法があった。微量元素の測定は、従来、ICP発光分析、ICP質量分析などによるが、測定試料の調製に長時間と熟練を要し、多数の試料測定には多くの労力と資源が必要であった。また、一人あたりの毛髪が多量に必要であり、被験者への負担が大きく、協力が得られにくかった。また、統計学的に信頼できるデータが得られていないと報告されていた<sup>1)</sup>。

3) それに対し、PIXE(図1)は感度が高く、

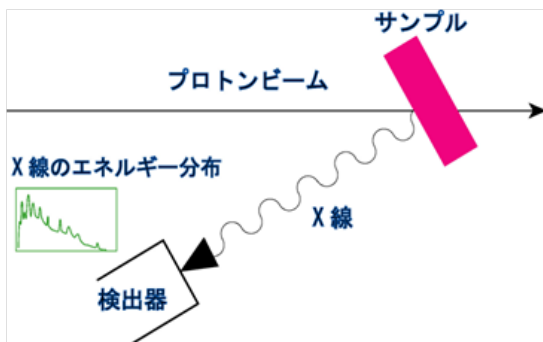


図1. PIXEの原理

1本の毛髪で十分な精度の測定が可能であった。毛髪表面を軽く洗浄し、空中につるしたところにプロトンビームを照射し、毛髪から発せられるX線のエネルギースペクトルを測定することにより、重金属類の測定を行うことができる<sup>2)</sup>。図2は、広島大学原爆放射線医科学研究所放射線先端医学実験施設の3 MV イオン加速器(HIRRAC)を用いて得られたX線のエネルギースペ

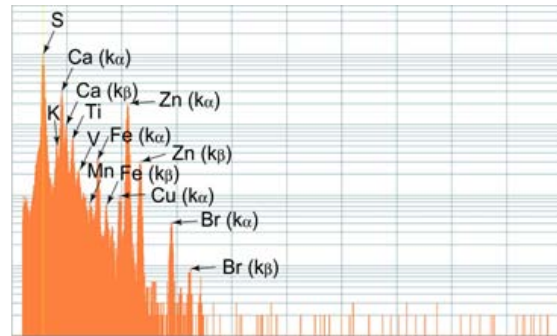


図2. 各元素の特性X線ピーク

クトルである。このように、スペクトル中には、通常、20種類程度の重金属等の特性X線ピークがあらわれる。このピークの計数値は各元素の含有量に比例するが、他の元素のピークと重なり合っており、制動放射線の連続スペクトルも積み重なっている。定量にはこのスペクトルから各元素に対応する特性X線ピークをできるだけ正確に分離することが必要である。このため、解析プログラムを新たに開発した(図3)。

4) HIRRACを用いて大量の毛髪試料を



図3. 特性X線解析プログラム

自動測定するための照射装置(図4)を開発し、特許を出願した。

5) HIRRACが使用できない状態になったため、アイソトープ協会仁科記念サイクロトロンセンター(NMCC)において、測定を継続した。また、筑波大学加速器センターのタンデム加速器において、測定値の比較評価のための実験を行った。



図4. 照射装置

6) 環境省では、小児等の脆弱性を考慮したリスク評価に関する環境保健疫学調査が計画され、その中では、毛髪検査も計画されていたようであるが、我々はすでに福岡市内の母子を対象に、健康診断、食習慣のアンケートとともに母子の毛髪の採取を行っていた。

#### 参考文献

- 1) Seidel S, Kreutzer R, Smith D, McNeel S, Gilliss D. "Assessment of commercial laboratories performing hair mineral analysis", JAMA. 2001 Jan 3;285(1):67-72.
- 2) Bio-PIXE その理論と応用 第3章 生物試料の測定・定量法—測定条件と無標準定量分析法—, 世良耕一郎, RADIOISOTOPES, 49, 494-504 (2000)

## 2. 研究の目的

健康診断被験者母子の毛髪をPIXE分析して、健康診断と食生活のアンケートの結果

を含めて統計解析し、有害重金属類摂取の環境健康影響評価を行う。

## 3. 研究の方法

福岡市の乳幼児健康診断の1か月健診と10か月健診を受診する母子のうち、同意文書により調査協力が得られた母子から収集した3600検体について、毛髪中の微量元素をPIXEで測定した。PIXE測定は、日本アイソトープ協会仁科記念サイクロトロンセンターで行った。

被験者の詳細な臨床情報（医学検診、身体測定、問診、診断）約1800件をダブルチェック法によって入力した。ダブルチェックとは入力を独立に2回行い、パソコン内で不一致を検索し、不一致が発見された項目については再度人間が確認した上で正しい情報を入力する方法である。大変手間暇のかかる方法であるが、アトピー性皮膚炎他の因果関係を探求することが目的なので、正確な入力を優先した結果の措置である。

福岡市の母子842組の出産後1か月と10か月の健診時に収集された乳幼児の臨床検査（医師によるアトピー等の診断も含む）、母親の食習慣並びに生活環境に関するアンケート調査の結果と毛髪ミネラル量を電子ファイル化しデータベースを構成した。そして、毛髪中のミネラル量及び母親の妊娠中の食習慣と、アトピー性皮膚炎など環境起因が疑われている疾患との因果関係を究明するための統計解析を行った。

## 4. 研究成果

29元素が検出され、そのうち19元素は70%以上の検体から、26元素は50%以上の検体から検出された。測定の結果を分析したところ、全ての元素の分布がBox-Cox変換後近似的に正規分布に従っていること、

硫黄(S)はほぼ定数であることがわかった。このことは、測定が適切かつ安定的に行えたことに対応し、毛髪中のSの含有量はほぼ一定であるという既知の事実と一致している。しかしながら、PIXE分析では、濃度が極微量の場合は未検出となり、未検出となるかどうかは他の元素の量にも関係するため、その取扱には工夫が必要であった。

標準的な手法とされているICP発光分析において必要な毛髪の量の下限値を調べたところ、最低0.25 g 必要であり、それでも、測定可能な元素は限定されることがわかった。これは、10 cm の毛髪が 100 本以上となるため、採取は非現実的であることがわかった。PIXEの測定は1本あれば可能である。

信頼度解析のために2重測定（毛髪1検体を2つに分けて、それぞれを独立に測定し、比較）を実施し、疫学研究に利用可能な信頼度を有する条件を設定したところ、毛髪本数が少ない1か月検診乳児の一部の毛髪を再測定する必要を認めた。

PIXEによる毛髪中ミネラル量測定の特徴として、毒性を疑われるミネラル程、同一人の毛髪間でのミネラル量の変動が大きい傾向に有ることを発見した。統計解析では変動が大きいミネラルのリスクは過小評価される。そこで、1か月と10か月の測定結果を比較する事により、ミネラル毎の変動量を求め、過小評価されたリスクを復元する方法を開発し、実際に復元した結果、母親のセレン(Se)がアトピー発症の原因の一つであるという仮説を得た。図5に示すように、乳児1か月のときの母親のセレンの濃度が低い者には、乳児にアトピー発症者が多い。このことは、セレンが、グルタチオンペルオキシダーゼなどの抗酸化酵素生成に必要な微量元素であることと符合している。また、Si、Mn、Br、Srも関係が

あることがわかった(図6-9)。Si、Mn、Srでは、Se同様、濃度の低い者の方がアトピ

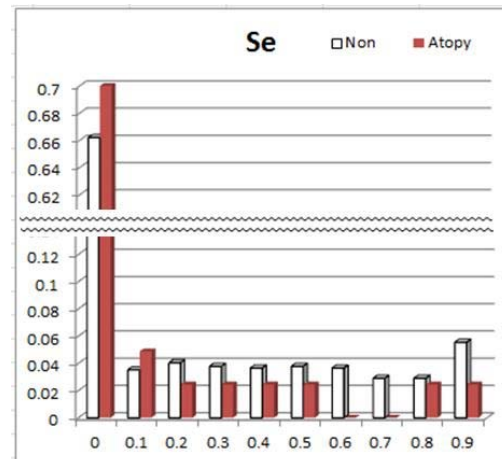


図5. 母親のSeの濃度の指標に対する頻度を乳児にアトピーが発症している場合(右)とそうでない場合(左)で比較。

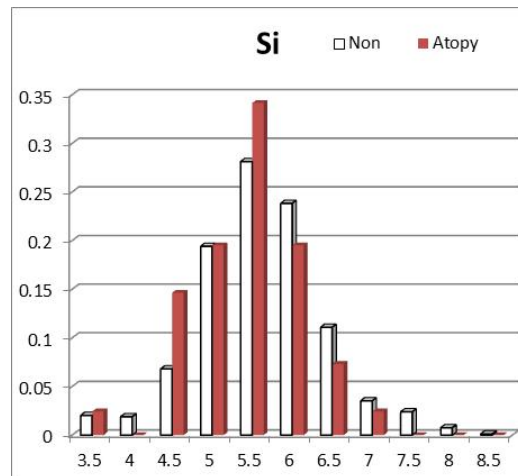


図6. Siの場合

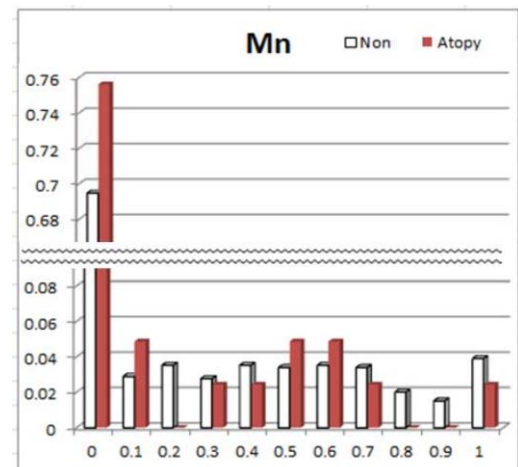


図7. Mnの場合

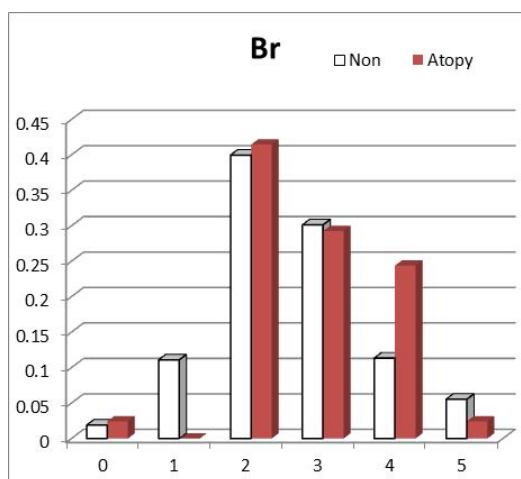


図8. Brの場合

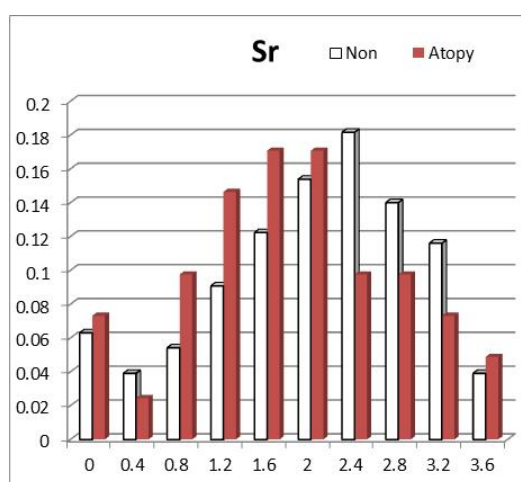


図9. Srの場合

一発症者が多い傾向があるが、Brでは、濃度の高い者の方がアトピー発症者が多くなっている。これらの結果については、福岡医師会と協力して確認研究を実施する予定である。Brは、冬期に生じた毛髪中に多く、大気中エアロゾルの分析より、冬期には海外からの越境大気に多く含まれ、石炭の燃焼ガスと関係していることが示唆されている（学会発表③）

PIXE測定では、ビームが当たった狭い部分だけが測定対象となるため、測定値にばらつきが生じやすく、また、測定値が他の元素の特性X線ピークによって妨害を受けて誤差を増大させることもあるため、一本の毛髪から複数の測定を行い、測定精度を

補償する工夫をすることが望ましいことが示唆された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計9件）

- ①松本洋平, 本間信, 田浦慎太郎, 世良耕一郎, 高辻俊宏, 大気中浮遊物質に含まれる放射性同位元素と金属元素の関係, NMC C 共同利用研究成果報文集, 2011, 査読なし, 16, 全14ページ, 印刷準備中,
- ②Saunders T, Nakamura T, Sera K, Nose Y, Effect of Biological Variability Incidental to PIXE-Hair Minerals on Risk Analysis of Atopic Dermatitis, Biometrie und Medizinische Informatik Greifswalder Seminarbericht, 17, 査読有, 2011, To Appear
- ③Sera K, MD. Shafiqul Islam, Takatsuji T, Nakamura T, Goto S, Takahashi C, Saitoh Y, Investigative studies on water contamination in Bangladesh: Primary treatment of water samples at the sampling site, International Journal of PIXE, 2010, 査読有, 20:109-118
- ④ Ito H, Saunders T, Miyamoto J, Nishiyama M, Nakamura T, Establishing allowable value of electric conductivity for monitoring groundwater based on the benchmark dose concept and its application, International Conference on Environmental Engineering and Applications; Singapore, 査読有, 2010, 173-176
- ⑤Islam Md S, Khandakar J, Nakamura T, Sera K, Khan Md M H, Estimation of hair arsenic levels in Bangladeshi population: Influence of demographic factors on arsenic accumulation in human, International Conference on Environmental Engineering and Applications; Singapore, 査読有, 2010, 177-180
- ⑥吉田裕志, 絹川直子, 後藤祥子, 前田知子, 高辻俊宏, 中村 剛, 世良耕一郎, 野瀬善明, PIXEによる福岡市乳幼児健診受診母子の毛髪分析 (第2報) 母子の出産後1か月及び

10か月の比較, NMCC (仁科記念サイクロトロンセンター) 共同利用研究成果報文集, 査読なし, 2010, 15, 135-156

- ⑦ 絹川直子, 伊藤じゅん, 前田知子, 高辻俊宏, 中村剛, 世良耕一郎, 野瀬善明, PIXE による福岡市乳幼児健診の毛髪分析 (第1報) - 母親の出産後1か月及び10か月の比較 -, NMCC (仁科記念サイクロトロンセンター) 共同利用研究成果報文集, 査読なし, 2009, 14, 155-169
- ⑧ Kojima T, Hasegawa T, Misumi M, Nakamura T, Risk analysis of software process measurements, Software Quality Journal, 査読有, 2008,16: 361-376
- ⑨ Yamada T, Kinukawa N, Nakamura T, Nose Y. Simulation program for power and sample size determination in logistic analysis of single nucleotide polymorphisms when the response variable is subject to misclassification. Computer Methods and Programs, 査読有, 2009, 96(1): 42-48

[学会発表] (計5件)

- ① 黒田祥平, 今泉 宏, 山田智美, 後藤祥子, 高辻俊宏, 中村 剛, 野瀬善明, 世良耕一郎, PIXEによる母子の毛髪ミネラル分析の報告, 2010年5月14~15日, 第16回NMCC共同利用研究成果発表会, 岩手医科大学歯学部
- ② 世良耕一郎, Md. Shafiqul Islam, 高辻俊宏, 中村 剛, 後藤祥子, 高橋 千衣子, 斉藤義弘, Bangladeshにおける水系汚染と食のリスク評価, 2010年5月14~15日, 第16回NMCC共同利用研究成果発表会, 岩手医科大学歯学部
- ③ 松本洋平, 本間信, 田浦慎太郎, 世良耕一郎, 高辻俊宏, 大気中浮遊物質に含まれる放射性同位元素と金属元素の関係, 2010年5月14~15日, 第16回NMCC共同利用研究成果発表会, 岩手医科大学歯学部
- ④ 吉田裕志, 絹川直子, 後藤祥子, 前田知子, 高辻俊宏, 中村 剛, 世良耕一郎, 野瀬善明, PIXEによる福岡市乳幼児健診受診母子の毛髪分析 (第2報) 母子の出産後1か月及び10か月の比較, 2009年5月16日, 第15回NMCC共同利用研究成果発表会, 岩手医科大学附属循環器医療センター

- ⑤ 中村 剛, PIXE による福岡市乳幼児健診の毛髪分析 (第1報) 母親の出産後 1 か月及び 10 か月の比較, 2008年5月16日, 第14回NMCC共同利用研究成果発表会, 岩手医科大学附属循環器医療センター

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

高辻 俊宏 (TAKATSUJI TOSHIHIRO)  
長崎大学・環境科学部・准教授  
研究者番号: 70163219

### (2) 研究分担者

中村 剛 (NAKAMURA TSUYOSHI)  
長崎大学・環境科学部・教授  
研究者番号: 80039586

世良 耕一郎 (SERA KOUICHIROU)  
岩手医科大学・医学部・教授  
研究者番号: 00230855