

魚介類を介した環境由来化学物質曝露に関する研究 －食事介入によるメチル水銀体内負荷量の低減効果－

柳 沼 梢*

A study to examine exposure to seafood-mediated environmental chemical substances:
Effective reduction of methylmercury body burden through dietary intervention

Kozue Yaginuma

魚介類には児の成長と発達に有用とされるn-3系多価不飽和脂肪酸が含まれるが、メチル水銀やポリ塩化ビフェニルなどの環境由来化学物質も蓄積されている。これらの化学物質に対して感受性の高い集団は胎児および新生児であり、出生児の体重や神経行動学的指標に影響が及ぶことが示されている。これから母親になる女性を対象に、食事介入により化学物質の体内負荷量を低減させることが可能かを検証する介入研究を実施した。出産経験のない女性133名を、食事介入を行う介入群と、行わない対照群に分け2年間追跡したところ、介入群の毛髪中水銀濃度は、介入前と比べて1年後に25%、2年後に30%減少した。対照群においては有意な変化はみられなかった。食事への介入により、メチル水銀体内負荷量の低減効果が認められた。

キーワード：メチル水銀、魚介類、食事、介入研究、環境由来化学物質

1. はじめに

メチル水銀 (MeHg) やポリ塩化ビフェニル (PCBs) などの環境由来化学物質に対して感受性が高い集団は、発生および成長過程にある胎児であり、これら化学物質の周産期曝露により、出生児への発達影響が生じることが、先行研究により報告されている¹⁻³⁾。東北地方で行われた出生コホート調査においても、母親の妊娠中のPCBs曝露が、出生児の発達指数に影響を与えることが報告され⁴⁾、低用量曝露であっても、健康へのリスクが懸念されている。

MeHgやPCBsの主な曝露源は魚介類であるため⁵⁾、これら化学物質の曝露を回避する最も単純な方法は、魚介類摂取の徹底的な制限である。しかしながら、魚介類にはn-3系多価不飽和脂肪酸 (PUFA) として知られるエイコサペンタエン酸 (EPA) やドコサヘキサエン酸 (DHA) など、児の中枢神経系の発達に必須と考えられている栄養素も含まれる⁶⁾。このため、化学物質の体内負荷量低減を意図して、機械的に魚介類の摂取を制限すると、n-3PUFAの欠乏という新たなリスクが生じることが懸念される。その結果、魚介類摂取を制限して化学物質の曝露を低減させるか、n-3PUFA摂取を優先して化学物質の曝露を受容するか、という二者択一の

2016年3月31日受理

* 尚絅学院大学 健康栄養学科 講師

議論を耳にすることが多くなる。しかしながら、妊娠中または妊娠を希望する女性においては、どちらの選択肢も望ましいものではない。このような二者択一の議論を避け、化学物質への曝露を低減しつつ、n-3PUFAなどの必須栄養素を充足させる方法をとる必要がある。その方法の一つとして、PCBsなどの生体内半減期の長い化学物質の場合は、妊娠前から魚介類摂取の内容を見直すことにより、体内負荷量をあらかじめ低減させ、妊娠期間中は、汚染度の低い魚介類を積極的に摂取し、n-3PUFAを充足させることが考えられる。この方法を実践するためには、魚介類摂取の緻密な食事指導法の確立が必要である。その検証のため、東北大学大学院医学研究科において「妊娠可能な女性を対象とする難分解性有機汚染物質の体内負荷低減の介入研究」が行われた。

本研究は、「妊娠可能な女性を対象とする難分解性有機汚染物質の体内負荷低減の介入研究」から得られたデータを用いて行った。介入研究は、POPs（難分解性有機汚染物質）の低減を意図して実施したが、魚介類摂取の代替指標として生体内のメチル水銀レベルを用いることができるため、毛髪中水銀濃度の測定もあわせて行った。本研究では、魚介類から受ける環境由来化学物質曝露の一つであるメチル水銀に着目し、介入研究で測定した毛髪中水銀濃度のデータを用いて、食事介入によるメチル水銀体内負荷量の低減効果について検討した。

2. 研究方法

1) 対象

介入研究の対象は、仙台市内の大学、短期大学、専門学校などにポスター掲示をして募集した、出産経験のない18～30歳までの女性である。対象者の条件は、登録の時点で妊娠の予定がないこと、長期間の疫学調査に参加する意思があること、調査に支障となる疾患がないことなどとした。最終的に、研究内容を十分に理解し、インフォームドコンセントの得られた133名を対象者として登録し、ベースライン調査を実施した。ベースライン調査の結果に基づき、層別ランダム化により介入群（66名）と対照群（67名）に分けた。

介入研究は、東北大学大学院医学系研究科倫理委員会の審査と承認のもとに実施した（番号2009-172）。

2) 介入方法

介入方法は、主に介入群への情報提供である。提供した情報は、①魚介類ごとのPOPs汚染度（汚染度の高い魚介類と、汚染度の低い魚介類）、②アブラナ科植物の摂取によるデトックスについてである。また、魚介類にはn-3PUFAなど有用な栄養素も含まれていることを説明し、食事介入の目的が、機械的な摂取制限ではなく、適切な取捨選択であることを補足した。情報を提供する方法として、手紙による資料提供、年に1～2回の面談および勉強会、また初年度には料理教室を2回開催した。一方、対照群に対しても同数の面談および勉強会、料理教室を開催したが、一般的な栄養情報の提供にとどめ、化学物質の汚染度やデトックスについての情報は提供しなかった。

3) 毛髪中水銀濃度

一般に、メチル水銀の曝露状況調査は、血液や毛髪などの生体試料を用いて行う⁷⁾が、介入研究では、採取が簡便で被験者への負担が少ない毛髪をメチル水銀の曝露指標として用いた。

ベースライン時、介入1年後、介入2年後に、毛髪を後頭部付近より根元から30本程度採取し、根元方向から3cmの部分を持ち上げて分析に供した。毛髪中総水銀分析は、湿式灰化-還元気化原子吸光光度法⁸⁾により行った。

4) 食事調査

対象者の介入による栄養摂取状況の変動や偏りに関する検討、また、主に魚介類摂取状況の調査を行うため、定期的に食事調査を実施した。食事調査は、自記式食事履歴問票 (Dietary History Questionnaire : DHQ、佐々木敏作成)⁹⁾ を使用して行った。

5) メチル水銀摂取量の推定

代謝モデル式を利用し、毛髪中水銀濃度からメチル水銀摂取量を推定した。下記のワンコンパートメントモデルは、JECFA (FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議) や食品安全委員会 でメチル水銀の耐容週間摂取量 (TWI) を算出する際にも用いられたものである¹⁰⁾。なお、血液中水銀濃度は、毛髪中水銀濃度との濃度比 250 : 1 (毛髪 : 血液) より推定した。

$$d = \frac{C \times b \times V}{A \times f \times bw}$$

d : 毎日の水銀摂取量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)、C : 血液中水銀濃度 ($\mu\text{g}/\text{L}$)、b : 排泄係数 = 0.014
V : 血液量 = $0.09 \times bw$ 、A : 吸収率 = 0.95、f : 血液に分布する水銀割合 = 0.05、bw : 体重 (kg)

6) 統計解析

介入群と対照群の2群間における各項目の差は、Student's *t*-test を用いて検定した。群毎における毛髪中水銀濃度の経時的変化は、個人内の変動を補正するために二元配置分散分析法を用いて検定した。検定はすべて両側検定とし、有意水準を $p < 0.05$ とした。統計解析は JMP Pro 11.0.0 (SAS Institute, Cary, NC, USA) を用いて行った。

3. 結果

1) 対象者の属性

対象者のベースライン時における属性を表1に示す。本研究では、介入研究に登録された133名の対象者のうち、介入1年後および2年後の毛髪中水銀濃度、食事調査のデータがすべて揃う96名のデータを用いて解析を行った。ベースライン時点で、年齢、身長、体重、BMI、毛髪中水銀濃度、魚介類摂取量いずれの項目においても、介入群と対照群の間に有意差は認められなかった。

	介入群 (n = 47)		対照群 (n = 49)		p*
	Mean ± SD	Range	Mean ± SD	Range	
年齢 (歳)	21.8 ± 2.6	(18 ~ 30)	21.0 ± 2.2	(18 ~ 29)	0.118
身長 (cm)	159.1 ± 4.6	(151.0 ~ 171.5)	159.9 ± 4.7	(148.6 ~ 169.7)	0.413
体重 (kg)	52.4 ± 5.2	(42.2 ~ 64.7)	53.9 ± 5.4	(43.6 ~ 64.7)	0.166
BMI (kg/m ²)	20.7 ± 2.0	(17.1 ~ 26.2)	21.1 ± 1.9	(17.9 ~ 24.8)	0.351
毛髪中水銀濃度 (μg/g)	2.0 ± 1.4	(0.6 ~ 6.4)	1.6 ± 0.7	(0.5 ~ 3.3)	0.093
魚介類摂取量 (g/day)	56.4 ± 49.2	(0 ~ 306.9)	43.8 ± 28.9	(2.7 ~ 173.5)	0.130

* Student's *t*-test

表1 ベースライン時における対象者の属性

2) 魚介類摂取量の変動

魚介類摂取量のベースライン時に対する2年後の割合を図1に示す。ベースライン時の摂取量を100%とし、全体の平均値を用いて変化の割合を算出すると、介入群では、魚介類全体が78.0%となり、2年間で22%減少していた。魚種別にみると、ツナ缶を除く全ての項目で減少していた。

対照群においては、魚種別にみると増加している項目も減少している項目もあるが、魚介類全体でみると、2年後の割合は105.9%であり、ほとんど変化がなかった。

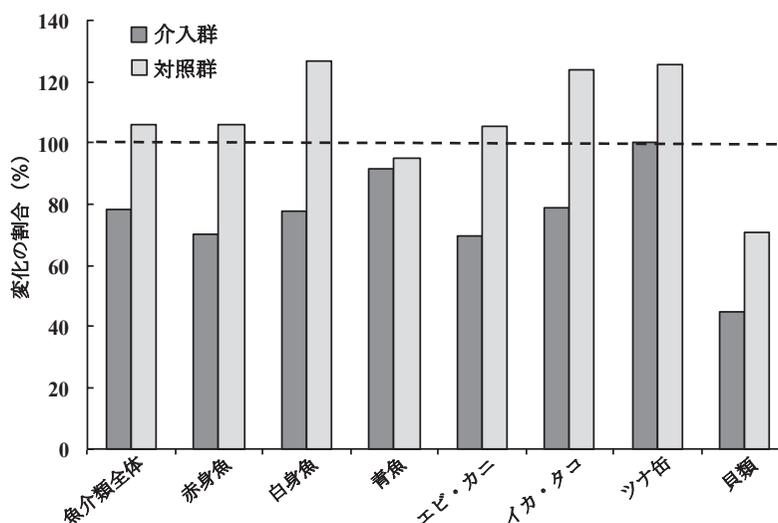


図1 魚介類摂取量の変化の割合

3) 毛髪中水銀濃度の変動

毛髪中水銀濃度の経時変化を図2に示す。介入群の毛髪中水銀濃度 (平均値 ± 標準偏差) は、ベースライン時 $2.01 \pm 1.37 \mu\text{g/g}$ 、1年後 $1.51 \pm 0.87 \mu\text{g/g}$ 、2年後 $1.39 \pm 0.78 \mu\text{g/g}$ であり、有意に減少していた ($p < 0.001$)。ベースライン時を100%とし、全体の平均値を用いて変化の割合を算出すると、1年後75.1%、2年後69.2%となり、2年間でおよそ30%減少していた。

対照群においては、ベースライン時 $1.63 \pm 0.73 \mu\text{g/g}$ 、1年後 $1.57 \pm 0.77 \mu\text{g/g}$ 、2年後 $1.45 \pm 0.77 \mu\text{g/g}$ であり、低下の傾向がみられたが、有意な変動ではなかった ($p = 0.122$)。変化の割合は、1年後96.3%、2年後89.0%であった。

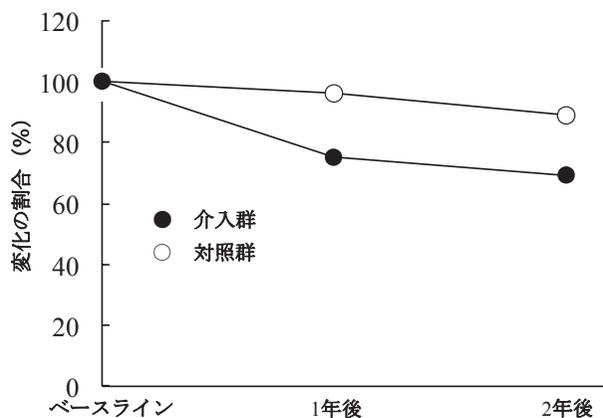


図2 毛髪中水銀濃度の経時的変化

4) メチル水銀摂取量の推定値

介入群における毛髪中水銀濃度から代謝モデルを利用して推定した、ベースライン時および2年後の体重当たりメチル水銀摂取量の分布を図3に示す。対数正規分布を示し、ベースライン時の中央値は $1.23 \mu\text{g/kg/week}$ 、2年後は $0.94 \mu\text{g/kg/week}$ であった。また、個人毎の摂取量を TWI ($2.0 \mu\text{g/kg/week}$) と比較すると、ベースライン時では集団の25.5%が TWI を超える摂取量であったのに対し、2年後には6.4%に減少していた。

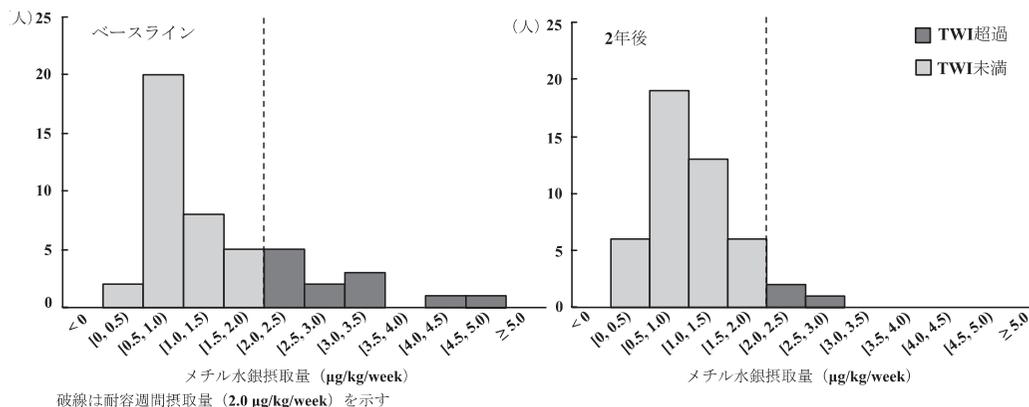


図3 介入群におけるメチル水銀摂取量推定値の分布

4. 考察

POPsの体内負荷量低減を意図した食事介入により、魚介類の摂取状況が変化し、それに伴い毛髪中水銀濃度が2年間でおよそ30%低下した。メチル水銀は食物連鎖により大型の肉食魚に高濃度に蓄積されるため、曝露源として特に大型魚の摂取による寄与が大きいことが知られている⁵⁾。魚種別にメチル水銀摂取量を調査した先行研究によると、メチル水銀摂取の約半分がマグロ・カジキからの摂取であることが報告されている¹¹⁾。一般に、メチル水銀に限らず、POPsやPCBs、ダイオキシンなどの環境由来化学物質は、生体濃縮されやすい性質を有するため、食物連鎖の上位に位置する大型肉食魚に蓄積される。そのため、POPsの低減を目指した今回の介入研究においても、マグロ、カジキといった大型魚の摂取を控えるよう指導しており、実際に、介入群ではこれらの魚種（DHQでは赤身魚の項目に含まれる）の摂取量がおおよそ30%減少していた。体内のメチル水銀レベルは、魚介類摂取の代替指標と言われており、本研究でみられたメチル水銀の低減効果は、魚介類摂取量全体の減少を示すものであるが、その中でも、特に赤身魚の摂取量の減少が寄与していたものと考えられる。

代謝モデルを用いて毛髪中水銀濃度から推定したメチル水銀摂取量の中央値は、ベースライン時で $1.23\mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$ であり、代表値でみると2005年に内閣府食品安全委員会が制定した妊娠女性のTWI ($2.0\mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$)¹⁰⁾よりも低い摂取量であるが、個人毎にみると、対象者全体の25.5%がTWIを超えてメチル水銀を摂取している可能性が示された。この推定を介入2年後の毛髪中水銀濃度を用いて行くと、摂取量は $0.94\mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$ となり、TWIを超えて摂取している可能性のある者の割合は6.4%となった。TWIの算出には不確実係数が掛けられ、安全性が高められているため、TWIを超えて摂取したからといって直ぐに健康影響が生じるということではない。しかしながら、潜在的なリスクをはらむ可能性は否めない。一般成人にTWIレベルで魚介類を介したメチル水銀曝露を行った先行研究においては、心臓自律神経系に影響が及んだことが報告されている¹²⁾。予防医学の観点からも、近い将来妊娠の可能性のある女性においては、TWIを超えない摂取を心がけ、リスクを最小限にすることが望ましいと考えられる。

2年間の食事内容の介入により、体内のメチル水銀負荷量は約30%減少した。これは、前述の通り魚介類摂取量の減少、特に大型魚の摂取量の減少によるものと考えられるが、比較的短期間で明瞭な低減効果がみられた別の要因としては、PCBsなどの脂溶性化学物質の生体内半減期が2～6年¹³⁾と長いものに対して、メチル水銀の半減期はおおよそ100日間¹⁴⁾と短いことが考えられる。もしも魚介類を一切摂取しなければ、計算上では、半年間程度で体内のメチル水銀負荷量はゼロに近くなるであろう。しかしながら、魚介類にはn-3PUFAなどの栄養素も豊富に含まれ、特にDHAは、周産期における児の脳の発達に必須な栄養素と考えられている。実際に、英国ブリストルで行なわれてきたAvon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC study)では、母親の出産前の魚摂取量と子どもの成長との関連性について調査され、8歳の子どもの言語IQは、母親の魚摂取量が多いほど良い結果になることが報告されている¹⁵⁾。この報告は、魚介類の摂取がリスク(=化学物質の曝露)とベネフィット(=栄養素の摂取)の両面を含んでいることを示している。メチル水銀の曝露量の低減には、魚介類の摂取を控えることが有効であるものの、妊娠中に魚介類摂取を控えると、n-3PUFAの不足という別の栄養学的なリスクを招くトレードオフが想定される。したがって、リスクマネジメ

ントの方法としては、リスクをゼロにするという方法ではなく、最小限のリスクは受容しつつ、ベネフィットを享受するという方法の選択が適切と考えられる。

介入研究で行ったのは、魚介類摂取の制限ではなく、汚染度の高い魚介類から低い魚介類への切り替えという、あくまでも摂取する魚介類の適切な取捨選択である。しかしながら、結果的に魚介類摂取量は総量として2年間で22%減少した。汚染度が高いマグロやカジキなど大型魚が含まれる赤身魚の摂取量が減少したことは、介入による指導の効果と考えられるが、汚染度が低いサンマやカレイなどが含まれる青魚、白身魚の摂取量も減少したことは、問題点としてあげられた。介入研究では、PUFA 摂取量のモニタリングを目的とし、赤血球膜中リン脂質中脂肪酸の測定も行ったが、介入群において、DHA、EPA の減少傾向が認められた。この減少傾向については、介入群の中でも魚介類少食群においては大きな変動がなかったこと、また、対照群の魚介類少食群と比較しても n-3PUFA の欠乏を示唆するような結果は観察されなかったことから、栄養学的な問題はないと判断された¹⁶⁾。以上のことより、介入研究の安全性に関する問題にはならなかったが、魚介類のベネフィットをより享受するという視点からは、面談や勉強会を通して、栄養面でどのようなことに配慮して指導を行うべきか、更なる検討が必要と考えられた。

本研究から、魚介類摂取の見直しにより、メチル水銀の体内負荷量の低減効果が得られることが明らかになった。しかしながら、魚介類の摂取制限ではなく、適切な取捨選択であることを念頭に置かなければ、n-3PUFA の不足につながる可能性があることも示唆された。近い将来妊娠を希望する女性においては、妊娠前に魚介類摂取を見直すことにより、比較的短期間でメチル水銀の曝露レベルを下げるのが可能であるが、妊娠期間中には、汚染度の低い魚介類を積極的に摂取し、n-3PUFA を充足させるよう十分に配慮しなければならない。そのためには、これまで広く行われてきた妊娠期における栄養指導の際に、魚介類の汚染度に関する情報提供や、適切な取捨選択を行うための指導もあわせて行っていく必要があると考えられた。

引用文献

- 1) Nakai K, Suzuki K, Oka T, Murata K, Sakamoto M, Okamura K, Hosokawa T, Sakai T, Nakamura T, Saito Y, Kurokawa N, Kameo S, Satoh H. The Tohoku Study of Child Development: a cohort study of effects of perinatal exposures to methylmercury and environmentally persistent organic pollutants on neurobehavioral development in Japanese children. *Tohoku J Exp Med* 2004; 202: 227-37.
- 2) Grandjean P, Weihe P, White RF, Debes F, Araki S, Yokoyama K, Murata K, Sørensen N, Dahl R, Jørgensen PJ. Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol* 1997; 19: 417-28.
- 3) Davidson PW, Myers GJ, Cox C, Axtell C, Shamlaye C, Sloane-Reeves J, Cernichiari E, Needham L, Choi A, Wang Y, Berlin M, Clarkson TW. Effects of prenatal and postnatal methylmercury exposure from fish consumption on neurodevelopment: outcomes at 66 months of age in the Seychelles Child Development Study. *JAMA* 1998; 280: 701-7.
- 4) Suzuki K, Nakai K, Sugawara T, Nakamura T, Ohba T, Shimada M, Hosokawa T, Okamura K, Sakai T, Kurokawa N, Murata K, Satoh C, Satoh H. Neurobehavioral effects of prenatal exposure to methylmercury and PCBs, and seafood intake: neonatal behavioral assessment scale results of Tohoku study of child development. *Environ Res* 2010; 110: 699-704.
- 5) 島田美幸, 佐藤洋. 水銀. ミネラルの科学と最新応用技術. 糸川嘉則編. 株式会社シーエムシー出版, 東京. 2008; 349-358.
- 6) Mahaffey KR. Fish and shellfish as dietary sources of methylmercury and the ω -3 fatty acids,

- eicosahexaenoic acid and docosahexaenoic acid: risks and benefits. *Environ Res* 2004; 95: 414-428.
- 7) World Health Organization (WHO). Methylmercury. In: *Environmental Health Criteria* 101. Geneva: WHO, 1990.
 - 8) Akagi H, Nishimura H. Specification of mercury in the environment. In: Suzuki T, Imura N, Clarkson TW editors. *Advances in mercury toxicology*, Plenum Press, New York, 1991, 53-76.
 - 9) Sasaki S, Yanagibori R, Amano K. Self-administered diet history questionnaire developed for health education: a relative validation of the test-version by comparison with 3-day diet record in women. *J Epidemiol* 1998; 8 (4) : 203-215.
 - 10) The Japan Food Safety Commission Secretariat. Food safety risk assessment related to methylmercury in seafood. 2005.
http://www.fsc.go.jp/english/topics/methylmercury_risk_assessment.pdf (Accessed February 2016)
 - 11) Yaginuma-Sakurai K, Shimada M, Ohba T, Nakai K, Suzuki K, Kurokawa N, Kameo S, Satoh H. Assessment of exposure to methylmercury in pregnant Japanese women by FFQ. *Public Health Nutr* 2009; 12: 2352-2358.
 - 12) Yaginuma-Sakurai K, Murata K, Shimada M, Nakai K, Kurokawa N, Kameo S, Satoh H. Intervention study on cardiac autonomic nervous effects of methylmercury from seafood. *Neurotoxicol Teratol* 2010; 32: 240-245.
 - 13) Shirai JH, Kissel JC. Uncertainty in estimated half-lives of PCBs in humans: impact on exposure assessment. *Sci Total Environ* 1996; 187: 199-210.
 - 14) Yaginuma-Sakurai K, Murata K, Iwai-Shimada M, Nakai K, Kurokawa N, Tatsuta N, Satoh H. Hair-to-blood ratio and biological half-life of mercury: experimental study of methylmercury exposure through fish consumption in humans. *J Toxicol Sci* 2012; 37 (1) : 123-130.
 - 15) Hibbeln JR, Davis JM, Steer C, Emmett P, Rogers I, Williams C, Golding J. Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study) : an observational cohort study. *Lancet* 2007; 369: 578-85.
 - 16) 川端輝江, 仲井邦彦, 萩原千絵, 黒川修行, 村田勝敬, 柳沼梢, 佐藤洋. 生物学的モニタリングのための血漿および赤血球膜リン脂質中長鎖多価不飽和脂肪酸の比較. *日本衛生学雑誌* 2011; 66 (1) : 108-114.