

氏名・(本籍)	高山 裕子 (宮城県)
専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	医博甲第 1041 号
学位授与の日付	令和 3 年 3 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	医学系研究科医学専攻
学位論文題名	Associations between blood arsenic and urinary arsenic species concentrations as an exposure characterization tool (曝露評価指標としての血液中ヒ素濃度と尿中化学形態別ヒ素濃度の関連)

論文審査委員	(主査) 佐藤 滋 教授
	(副査) 長谷川 仁志 教授 石井 聡 教授

学位論文内容要旨

Associations between blood arsenic and urinary arsenic species concentrations as an exposure characterization tool

(曝露評価指標としての血液中ヒ素濃度と尿中化学形態別ヒ素濃度の関連)

申請者氏名 高山裕子

研究目的

ヒトは主に食品または飲料水の摂取を介してヒ素曝露を受けているが、ヒ素には発癌性をはじめ様々な毒性があることが知られている。ヒ素の毒性は化学形態により異なるが、血液中ヒ素濃度からは化学形態の同定が困難なため、尿中化学形態別ヒ素濃度で代用した曝露評価を行うことが多い。しかしながら、血液中ヒ素濃度と尿中化学形態別ヒ素濃度との関係はこれまで検討されてこなかった。

そこで本研究は、随時尿における尿中化学形態別ヒ素濃度と血液中ヒ素濃度の関連について明らかにするとともに、尿中ヒ素濃度として非補正值、比重補正值、クレアチニン補正值を算出し最適な補正方法について検討することを目的とした。また、汚染源、食習慣、ヒ素のメチル化過程は個人で大きく異なり、一般集団の日々の食物摂取とヒ素のバイオマーカーとの関係を調べるのが重要であることから、習慣的に摂取する食品と血液中ヒ素濃度および尿中化学形態別ヒ素濃度との関連についても検討した。

研究方法

対象は秋田または静岡県に住む18～66歳の職業性曝露のない109名(男性38名、女性71名)であり、2016年に調査をおこなった。午前中に血液と随時尿を採取し、性・年齢、身長、体重、病歴、現症、職歴に関する情報を面接により収集した。肥満指数(BMI、 kg/m^2)は身長と体重より算出した。全血、血漿および尿中の総ヒ素(T-As)濃度は誘導結合プラズマ質量分析法により測定した。赤血球中T-As濃度は全血T-As濃度、血漿中T-As濃度およびヘマトクリットより算出した。尿中化学形態別ヒ素濃度(三価As、五価As、モノメチルアルソン酸(MMA)、ジメチルアルシン酸(DMA)、アルセノベタイン(AB))は高速液体クロマトグラフィー-誘導結合プラズマ質量分析法で測定した。尿中の化学形態別ヒ素濃度は、非補正濃度の他に、尿中のクレアチニン補正值および比重補正值を、尿中クレアチニン(Cre)値と尿比重(SG)値を用いて算出した。食事の評価は、簡易型自記式食事歴質問票(BDHQ)を使用し、1日の食物摂取量(g/日)を算出した。

差の検定にはMann-Whitney U 検定、Student t 検定を用いた。解析には対数変換したヒ素濃度を用いた。関連の検討にはPearson積率相関係数を用いた。また、血漿および赤血球T-As

研究成績

全血T-As濃度(中央値3.49 $\mu\text{g}/\text{L}$)と尿中T-As濃度(中央値85.2 $\mu\text{g}/\text{L}$)および尿中AB濃度(中央値21.5 $\mu\text{g}/\text{L}$)との相関係数は非補正值で各々 $r=0.432$ 、 $r=0.609$ 、Cre補正值で各々 $r=0.617$ 、 $r=0.700$ 、SG補正值で各々 $r=0.591$ 、 $r=0.697$ (全て $P_s < 0.001$)であり、Cre補正時の相関係数が最も大きかった。

Cre補正法で算出された尿中化学形態別ヒ素濃度を従属変数とする重回帰分析では、血漿T-As濃度は尿中T-As濃度、DMA濃度およびAB濃度と有意な関連を示した一方で、尿中As(III)濃度およびMMA濃度とは有意な関連を示さなかった。血漿T-As濃度の寄与率は尿中T-As濃度に対して37.7%、AB濃度に対して35.3%、DMA濃度に対して16.7%であったが、赤血球中T-As濃度はいずれの尿中化学形態別ヒ素濃度の変動に対しても寄与率が2.2%以下であり、尿中T-As濃度に対する寄与率は0.6%であった。

米と緑茶の摂取量は、尿中MMA濃度と有意な正の関連が認められ、ソフトドリンクの摂取量は血中および赤血球T-As濃度と有意な正の関連が認められた。パンおよび野菜・果物ジュースは尿中DMA濃度と、洋菓子は尿中T-As濃度と、アイスクリームは赤血球中T-As濃度と有意な負の関連が認められた。各食物の血中または尿中ヒ素濃度に対する寄与率はいずれも10%未満であった。

結論

本研究により、随時尿における尿中化学形態別ヒ素濃度を検討する際はCre補正值が最も適切であると考えられた。Cre補正值を用いた検討から血漿中ヒ素は主にABおよびDMAであると認められ、尿中AB濃度およびDMA濃度は曝露指標として期待できる。赤血球T-As濃度は尿中T-Asの変動を殆ど説明しなかったことから、血液中ヒ素濃度の変動は主に血漿中濃度として、尿中ヒ素濃度に反映されていると考えられた。また、食品のうち米およびソフトドリンクの摂取は日本人のヒ素曝露と関連していたが、品目別の寄与率は低く、食品別の摂取状況からヒ素曝露量を推定することは困難であった。低濃度曝露集団では尿中または血液中ヒ素濃度を曝露指標として用いるべきである。

学位（博士一甲）論文審査結果の要旨

主 査：佐藤 滋

申請者：高山裕子

論文題名：英文 Associations between blood arsenic and urinary arsenic species concentrations as an exposure characterization tool（和訳）曝露評価指標としての血液中ヒ素濃度と尿中化学形態別ヒ素濃度の関連

要旨

【研究背景】

ヒ素は地球上に広く存在し、様々な化合物がある。発癌性をはじめ様々な毒性があることが知られている。自然環境中にあるヒ素を完全に避けることは難しく、飲料水や農畜水産物に移行するため、様々な食品に微量のヒ素が含まれている。ヒ素の毒性は化学形態で異なるが、血液中ヒ素濃度からは化学形態の同定が困難であり、尿中化学形態別ヒ素濃度で曝露評価を行うことが多い。また、日々の食物摂取とヒ素のバイオマーカーとの関係を調べることは、ヒ素曝露を評価するためにも重要である

【研究目的】

随時尿における尿中化学形態別ヒ素濃度と血液中ヒ素濃度の関連について明らかにするとともに、尿中ヒ素濃度として非補正值、比重補正值、クレアチニン（Cre）補正值を算出し最適な補正方法について検討した。一般集団が習慣的に摂取する食品を、その妥当性が既に検討されている簡易型自記式食事歴質問票(BDHQ)を用いて評価し、血液中ヒ素濃度および尿中化学形態別ヒ素濃度との関連についても検討した。

【結果】

随時尿における全血中総ヒ素（T-As）濃度と尿中総ヒ素（T-As）濃度および尿中アルセノベタイン（AB）濃度との相関係数は、Cre補正時の相関係数が最も大きく、尿中化学形態別ヒ素濃度を検討する際はCre補正值が最も適切であると考えられた。Cre補正法で算出された尿中化学形態別ヒ素濃度を従属変数とする重回帰分析では、血漿中ヒ素は主にABおよびジメチルアルシン酸（DMA）であると考えられ、尿中AB濃度およびDMA濃度は曝露指標として期待できる。赤血球 T-As 濃度は尿中 T-As の変動を殆ど説明しなかったことから、血液中ヒ素濃度の変動は主に血漿中濃度として、尿中ヒ素濃度に反映されていると考えられた。米と緑茶の摂取量は、尿中モノメチルアルソン酸（MMA）濃度と有意な正の関連が認められ、ソフトドリンクの摂取量は血中および赤血球 T-As 濃度と有意な正の関連が認められた。しかし、種々の食品別摂取状況からヒ素曝露量を推定することは困難であった。なお、パンおよび野菜・果物ジュースは尿中 DMA 濃度と、洋菓子は尿中 T-As 濃度と、アイスクリームは赤血球中 T-As 濃度と負の関連がわずかに認められた。低濃度曝露集団では尿中または血液中ヒ素濃度を曝露指標として用いるべきである。

本論文の斬新さ、重要性、正確性、表現の明瞭性と結論は以下のとおりである。

1) 斬新さ

ヒ素の毒性は化学形態により異なることから、尿中化学形態別ヒ素濃度を用いて、曝露評価を行う際の妥当性に着目し、尿中化学形態別ヒ素濃度にどの程度、血液中ヒ素濃度は反映しているのかを検討している点が斬新である。その結果、血漿中ヒ素は主に AB および DMA であることを明らかにし、毒性の強い無機ヒ素については、尿中 DMA 濃度が曝露指標として期待できることを示した。また、赤血球 T-As 濃度は尿中ヒ素の多様な形態を殆ど説明せず、血液中ヒ素濃度の変動は主に血漿中濃度であることも示した。さらに、食品の習慣的な摂取量を見積もり、血液中、尿中のヒ素濃度との関連をはじめ検討し、米とソフトドリンクの影響を明らかにした。そして低濃度曝露集団においては、個々の食品からの寄与はわずかであること、飲料水からの曝露がほとんどない日本人のヒ素曝露指標としては、経口摂取量よりも尿中と血液中濃度を用いるべきであることを示した。また、ヒ素濃度と負の関連のある食品が認められ、曝露低減の可能性も示唆した。

2) 重要性

ヒ素は、癌などの慢性健康障害が発症することから、健康影響のリスクの大きさを正確に把握し、必要な対策を講じていくことは重要な課題である。本研究では、曝露指標として、これまでほとんど調査がされてこなかった、血液中ヒ素濃度と尿中化学形態別ヒ素濃度の関連を、随時尿の適切な補正方法を明らかにした上で検討している。ヒ素の曝露評価指標となる、血液中ヒ素濃度と尿中形態別ヒ素濃度、さらに習慣的な食物摂取量を貴重なデータをもとに解析しており、今後、低濃度集団におけるヒ素の健康影響評価への一助になるものと思われた。

3) 研究方法の正確性

ヒ素の尿中化学形態別濃度の分析手法は、ドイツの外部精度管理機関 G-EQUAS の認証を得ており、さらに環境標準物質（NIES CRM）でその精度を確認している。また、論文中でその手法について正確に記述している。食事の評価において、簡易型自記式食事歴質問票は妥当性が研究された方法であり、習慣的な摂取量を定量的に算出している。関連の検討においては Pearson 積率相関係数、重回帰分析等、交絡因子を調整した上で適切な解析を行っている。

4) 表現の明瞭性

血液中ヒ素濃度と尿中形態別ヒ素との関連性、測定方法について明確に記述し、適切な統計手法を用いて行っている。研究目的、方法、結果、考察は、簡潔、明瞭に記載している。

5) 結論

上記研究内容は、論文及びプレゼンテーションにて簡潔・明瞭に示された。学位審査において主査・副査とのディスカッションが十分に行われ、問題点は特になかった。以上より、本申請者の研究は、学位を授与するのに十分値すると判定した。