別紙

令和４～５年度　食品健康影響評価技術研究　研究成果報告書（終了時）

研究課題名 （研究項目名）	国内の鉛ばく露の実態と小児の神経発達への影響に関する研究 （課題番号：JPCAFSC20222201） ３）鉛ばく露の実態及びその健康影響等に関する研究
主任研究者	研究者名：岩井　美幸 所属機関：国立研究開発法人国立環境研究所

Ⅰ　研究期間及び研究目的等

１　研究期間

令和４年度～令和５年度（２年間）

２　研究目的

低濃度鉛ばく露は、小児神経発達に対する影響や成人の腎機能に対する影響等が報告され、諸外国含め血中鉛濃度の閾値設定については議論が続いている。さらに我が国において、低濃度鉛ばく露の実態を把握するためのバイオモニタリング情報が不足していること、またばく露源に関する情報も限定的であることから、日本国内の鉛ばく露の実態を把握するため、以下の４つの研究目標を設定する。

(1)鉛ばく露源となる各媒体中（食事、土壌、ハウスダスト等）の鉛濃度、各媒体のばく露係数から鉛の推計ばく露量を明らかにする。

(2)バイオモニタリング調査を実施し、幅広い年齢層の血中鉛レベルを明らかにする。

(3)低濃度鉛ばく露と小児神経発達との関連を解析し、発達影響が示される血中鉛レベルについて提案する。

(4)成人の鉛ばく露と腎機能との関連について明らかにする。

以上より、国内の鉛ばく露の実態とその健康影響について、鉛のリスク評価に資する基礎的な研究を進める。

３　研究体制

研究項目名	個別課題名	研究担当者（所属機関）
目標１：鉛ばく露源となる各媒体中（食事、土壌、ハウスダスト等）の鉛濃度、各媒体のばく露係数から鉛の推計ばく露量を明らかにする	①　母乳、食事、土壌、ハウスダスト中鉛測定 ②　鉛のばく露源、ばく露量推計	岩井美幸・龍田希（国立環境研究所）、研究協力者：高木麻衣、岩井健太（国立環境研究所）、仲井邦彦（東海学園大）
目標２：バイオモニタリング調査を実施し、幅広い年齢層の血中鉛レベルを明らかにする	鉛のバイオモニタリング調査 ①　自己採血によるバイモニタリング調査の実施、鉛測定 ②　エコチル調査父親試料の活用	岩井美幸、中山祥嗣（国立環境研究所）、研究協力者：磯部友彦（国立環境研究所）
目標３：低濃度鉛ばく露と小児神経発達との関連を解析し、発達影響が示される血中鉛レベルについて提案する	低濃度鉛ばく露と小児神経発達の解析、ベンチマークドーズ法（BMD法）による解析	龍田希（国立環境研究所）、研究協力者：仲井邦彦（東海学園大）
目標４：成人の鉛ばく露と腎機能との関連について明らかにする	症例対照研究試料の鉛測定、解析	岩井美幸、中山祥嗣（国立環境研究所）、研究協力者：溝上哲也（国立国際医療

		研究センター）、小林弥生（国立環境研究所）

4　倫理面への配慮について

本研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則および人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（令和 3 年 6 月 30 日施行）に従う。

本研究は、国立研究開発法人国立環境研究所 人を対象とする生命科学・医学系研究倫理審査規程（令和 3 年 7 月 1 日）の倫理審査委員会で審査・承認を受けた上で実施する。また多施設共同研究となるため、東北大学でも倫理審査を行う（中央倫理審査方式を想定、一部研究については倫理審査の承認済み）。研究の開始に先立ち、研究参加者に対して説明文書や web 等を活用し説明し、十分な理解を得た上で、研究への参加について参加者の自由意思により文書で同意を得る。同時に研究参加は参加者の自由意思に基づき決定でき、研究に参加しないことによって不利益を受けることがないことも併せて説明する。研究参加後も参加者の自らの意思により研究参加を中止することは可能であり、参加中止後も参加者個人に対して一切の不利益が生じないよう努める。未成年者の研究参加は保護者から同意を取得する。

個人情報の保護に関する法律及び所属機関の個人情報保護規定に基づき参加者のプライバシーおよび個人情報の保護に十分配慮し、個人情報保護に必要な安全管理措置・体制を整備する。参加者の個人情報は、必要な場合には個人を識別できるように、対応表を用いる方法による匿名化を行う。個人情報は関連法規を遵守し適切に管理する。研究成果は、参加者個人を特定できないようにプライバシー保護の対応をとった上で、学会や学術雑誌などで発表する。研究で得られた参加者のデータは本研究の目的以外には使用しない。検体試料の管理・保管については、特定の個人を識別することができないように研究管理 ID を付与して管理する。研究で得られた同意書、質問票、検査用紙などの資料やデータは研究が終了してから必要年数の間、鍵付きの棚に保管する。

所属学会および所属機関の利益相反マネジメントポリシーに従う。研究成果の発表を予定する学会や医学雑誌の求めに応じて適切に利益相反について開示する。

本申請者は、国立環境研究所で行われている研究倫理講習を毎年受講し、分担研究者も毎年実施される所属機関の研究倫理教育講習を受講済みである。さらに申請者および分担研究者は、日本学術振興会が提供する研究倫理 e ラーニングコースも修了済みである。

また各種関連法規、国立環境研究所で規定される情報マネジメントポリシー、廃棄物処理規定、バイオセイフティ委員会規定等を遵守して実験を行う。

Ⅱ 研究内容及び成果等

（１） 鉛ばく露源となる各媒体中（食事、土壌、ハウスダスト等）の鉛濃度、各媒体のばく露係数からの鉛のばく露推計

研究担当者：岩井美幸・龍田希（国立環境研究所）、
研究協力者：高木麻衣、岩井健太（国立環境研究所）、仲井邦彦（東海学園大）

各調査の概要

A調査（母乳・人工乳調査）：対象者1人につき出産から1ヶ月目までの母乳（初乳・移行乳・成乳）を縦断的に収集した母乳と市販の乳児調整乳（人工乳）調査（母乳は300名中全ての時期の検体が揃う227名）

B調査（離乳食・幼児食調査）：陰膳法により収集した離乳食・幼児食調査（260名）

C調査（小児調査）：未就学児を対象に、陰膳法により収集した幼児食、尿、土壌とハウスダストを収集した小児調査（78名）

D調査：エコチル調査宮城ユニットセンター対象者のうち、血中鉛やカドミウム濃度が中央値より高い集団を対象としたばく露源調査（147名中血中鉛濃度が1μg/dL以上の対象者）

① 母乳、食事、土壌、ハウスダスト中鉛測定

【概要】A調査、B調査とC調査の鉛分析を実施する計画とした。

【方法】A調査の母乳（初乳（0~4日）・移行乳（5～14日）・成乳（15～30日））および乳児用調整乳（6社8種、3ロット）、B調査の離乳食・幼児食、およびC調査のうち幼児食について、前処理の後、ICPMSにより鉛分析を実施した。C調査のうち、尿、ダスト、土壌の鉛分析については、酸灰化を行い、ICPMSにより鉛分析を実施した。分析対象試料と同等な外部精度管理試料を使用し、精度管理を実施した。

【成果】A調査では、初乳、移行乳および成乳試料の全てが揃い、かつ測定可能な試料量が分取できた検体を測定した。その結果、初乳および移行中鉛濃度は中央値0.05 ng/g、成乳中鉛濃度は中央値0.1 ng/gであり、出生から日数が経過しても同レベルであった。また、成乳について授乳前後で鉛濃度に違いはみられなかった。乳児用調整乳では、市販で購入可能な8種のうち6種から鉛が検出され、その平均濃度（SD）は0.56（0.31）ng/gであった。

B調査では、解析対象となった276検体のうち、定量下限値未満の検体が9検体（3.3%）であった。離乳食・幼児食中の鉛の中央値は0.0011 μg/g（湿重量）であった。

C調査では、未就学児より蓄尿、陰膳（食事）、土壌およびダストが収集され、その試料について元素分析の再同意が得られた78名を対象とした。その結果、鉛濃度の中央値は、幼児食0.0017 μg/g（湿重量）、尿0.47ng/g、土壌25.7 μg/g-dry、ハウスダスト20.4 μg/g-dryであった。

② 鉛のばく露源・ばく露量推計

【概要】①の測定結果より、鉛のばく露量を推計する計画とした。一部の調査試料については、鉛の同位体比測定や擬似消化液処理によるバイオアクセシビリティ評価を行い、ばく露源について明らかにする計画とした。

【方法】各媒体のばく露係数と各媒体の濃度を乗じて、鉛の推計ばく露量を算出した。複数の媒体がある場合、総和とした。一部試料は、鉛の同位体比測定および擬似消化液処理によるバイオアクセシビリティ評価を行った。

【成果】A調査において完全母乳の場合、鉛の推計ばく露量中央値 4.0ng/日（出生1日目）、15.8ng/日（出生4日目）であった。出生から日数を経るごとに哺乳量の増加に伴い、鉛の推計ばく露量は増加した。出生1日目に乳児用調整乳のみであった場合、25ng/日となった（哺乳量=10mL×出生からの日数×7回）。また生後１ヶ月児における鉛の推計ばく露量の中央値は完全母乳の場合86ng/日であった一方、乳児用調整乳のみであった場合、415ng/日となった（1日哺乳量780mL）。乳児用調整乳では調合に使用する水によっては、さらに鉛のばく露量が増える可能性が考えられた。

B調査の離乳食・幼児食中の鉛の中央値は0.0011μg/g（湿重量）であり、この鉛濃度に摂取重量を乗じ、対象児の調査時体重を除してばく露量を推定したところ、中央値は0.069μg/kg/日であった。食事を8ステージ（①人工乳・②離乳食初期・③中期・④後期・⑤完了期・⑥幼児食初期・⑦中期・⑧後期）に分けて摂取量の違いを調べた結果、鉛の推定ばく露量は、離乳食初期では低めであったが、それ以外のステージではばらつきは見られなかった（中央値のみを示す。①0.058、②0.044、③0.068、④0.073、⑤0.072、⑥0.078、⑦0.079、⑧0.064 μg/kg/日）。質問票にて、飲料に使用している水の種類を水道水・浄水器を通した水・それ以外の水（ペットボトルやウォーターサーバーなど）から選択してもらい、鉛ばく露量による違いを調べた。その結果、水道水を飲料としている場合に、浄水器を通した水・それ以外の水を飲料している場合よりも鉛ばく露量が多い傾向が示された。

C調査の小児（未就学児）より収集した試料の同位体測定を実施し、$^{207}Pb/^{206}Pb$と$^{208}Pb/^{206}Pb$の散布図を作成したところ、食事は広く分布している一方、土壌やダストは一定の位置に分布が集中し、それらを覆うように尿が分布する形となった。

D調査は、エコチル調査宮城ユニットセンター対象者のうち、血中鉛濃度が中央値より高い集団で実施したばく露源調査のうち血中鉛濃度が1 μg/dL以上を対象とした。バイオアクセシビリティ評価および同位体比測定（$^{207}Pb/^{206}Pb$と$^{208}Pb/^{206}Pb$）を実施した。バイオアクセシビリティによる検討を実施した結果、ダスト5割および土壌2割となった。鉛の推計ばく露量は中央値で5.9μg/日（0.1μg/kg/日）であった。$^{207}Pb/^{206}Pb$と$^{208}Pb/^{206}Pb$の散布図を作成すると、血液中鉛と飲用水がほぼ同じ位置に分布していたことから、本集団においては鉛のばく露源として飲用水の寄与が大きい可能性が推定された。

（２） 鉛のバイオモニタリング調査

①自己採血等によるバイモニタリング調査

研究担当者：岩井美幸（国立環境研究所）

［概要］指先穿刺による自己採血を含むヒューマンバイモニタリング調査（HBM）を計画した。広く日本全国から対象者募集を実施し、各種試料の収集について、約600名の対象者を募集し、実施することとした。

［方法］インターネット調査会社の登録ユーザーを対象とし、国民健康栄養調査を参考に全国を12ブロックに分類し、性別と年齢を考慮し、本調査の同意の得られた方をランダム抽出し対象者とした。約300名ずつを２回に分けて調査を実施した。収集試料は血液、早朝尿、水道水（および浄水）および毛髪とし、それらを郵送で提出可能なヒューマンバイオモニタリング（HBM）キットを考案、作製した。血液、尿および水中の鉛濃度をICP-MSを用いて分析した。一部の参加者について毛髪中の鉛分析を実施した。なお、郵送により検体への汚染の発生がないことは事前に確認した。

［成果］本調査の協力意思を示した対象者からランダムに抽出し、同意を得たのち、HBMキットと生化学検査キットを発送した。1回目は300名中264名から提出、２回目は350名中321名から提出があった（回収率はそれぞれ88%、92%）。指先穿刺による自己採血により収集した血液では、採取不良、試料不足等の問題があった。分析可能であった試料の血中および尿中鉛濃度の中央値は、9 ng/gおよび0.3 ng/gであった。また鉛は、水道水（0.13 ng/mL）と比較して浄水（0.016 ng/mL）で有意な濃度低下が認められた。毛髪中鉛の経時的変化も確認した。本キットを用いた手法により、簡便に試料収集が可能なことを確認した一方で、採取不良や試料量不足といった問題もみられた。今後、採取キットや説明を改善することで、本調査手法やHBMキットの可能性は大きく、より簡便にばく露レベルを把握することが可能と考えられた。

②エコチル調査父親試料の活用

研究担当者：中山祥嗣（国立環境研究所）、研究協力者：磯部友彦（国立環境研究所）

［調査概要］エコチル調査の父親血液中鉛濃度について記述統計結果を示す計画であった。

［成果］エコチル調査で収集された父親血液試料については、血中重金属分析は実施されておらず、本申請を発端として分析について議論が開始された。各種委員会を経て、本体調査として分析を進めることなった。詳細調査対象者（2,659名）について鉛分析が実施された。

（３）低濃度鉛ばく露と小児神経発達に関する解析

研究担当者：龍田希（国立環境研究所）、研究協力：仲井邦彦（東海学園大学）

［概要］東北コホート調査で集められた小児神経発達のデータと血中鉛レベルとの関連について解析を行い、小児神経発達への影響を明らかにする。東北コホート調査では、鉛だけでなく水銀やセレン、DHAなども測定していることから、複合ばく露の影響について検証する。さらに、影響が検出される血中鉛レベルについて提案することを目標とした。

［方法］東北コホート調査では、生後3日目、7ヶ月、18ヶ月、30ヶ月、42ヶ月、66ヶ月、7歳、12歳時に子どもの発達を評価している。今回は、生後42ヶ月児を対象に実施したKaufman Assessment Battery for Children (K-ABC)の結果と臍帯血鉛の関連性について検討した。K-ABCとは、認知発達を評価するための検査であり、認知処理過程と知識・技能の習得度の両面から児の発達を評価する。鉛単独ばく露の場合と複数物質ばく露を想定した場合の影響について、それぞれの発達段階ごとに関連性を検討した。重回帰分析や複合ばく露について複数のばく露指数を一つの複合ばく露変数として解析するベイズカーネルマシン回帰分析（BKMR）とQuantile g-computation（QGC）といった新しい統計手法を用いて、小児神経発達への影響について解析を進めた。また、ベンチマークドーズ（BMD）法を用いて、影響が検出される血中鉛レベルについて検討した。

［成果］生後42ヶ月で実施した知能検査の一種であるK-ABCの結果と臍帯血鉛の関連性について検討した。臍帯血中の鉛の濃度の中央値は男児で0.7 (95%tile 0.4-1.3) μg/dL、女児で0.8 (95%tile 0.4-1.4) μg/dLであった。重回帰分析の結果、K-ABCの得点は臍帯血鉛との間に関連性は示されなかった。その一方で、男児において、臍帯血水銀とK-ABCの得点との間には負の関連性が観察された（p=0.030）。胎児期における水銀、鉛、DHA、セレンの複合ばく露の影響を調べるために、BKMRを実施した結果、これらの複合ばく露濃度が高い場合と低い場合にK-ABCの得点が低下する傾向が観察され、適度なばく露レベルの場合にK-ABCの得点が高くなる傾向が観察された。これらのばく露因子がK-ABCの得点にどのような影響をもたらすかを調べるためにQGCを実施したところ、統計学的に有意ではなかったものの、胎児期の水銀および鉛が負、DHAおよびセレンが正に寄与することが観察された。影響が検出される血中鉛レベルについて提案するため、BMD法による検討を行った。本月齢では鉛の有意な負の影響が観察されなかったことから、BMD法による解析は実施できなかったため、別月齢（12歳）で実施した知能検査と鉛濃度との関連を検討した。その結果、鉛は統計学的に有意に負の影響を示したが、東北コホート調査の対象者の鉛濃度が低いことと範囲が狭いことから、BMD解析を行った結果では、BMDL（benchmark dose lower confidence limit）の設定が困難と判断された。

（４）成人の鉛ばく露と腎機能に関する調査

研究担当者：岩井美幸、中山祥嗣（国立環境研究所）、

研究協力者：溝上哲也、伊東葵、山本尚平（国立国際医療研究センター）、

小林弥生（国立環境研究所）

［概要］成人の鉛ばく露と腎機能との関連を明らかにするため、慢性腎臓病の症例対照研究を計画するとともに、鉛と腎機能マーカーとの関連について検討した。

［方法］筑波大学の泌尿器科と連携し、慢性腎臓病の症例照研究を実施する計画としていたが、対照群の設定が困難であったため、国立国際医療研究センターと連携を進めることとした。国立国際医療研究センターで実施する日立健康調査の対象者（約17000名）は、2008年にベースライン調査を実施し、2022年までフォローアップを行なっている。追跡期間中に慢性腎臓病を発症した方を症例とし、基本属性をマッチさせた対照群をランダム抽出し、血清中鉛やカドミウム等の分析を進め、統計解析を実施した。（２）①自己採血によるバイモニタリング調査で収集した尿試料の一部について、腎マーカー分析を実施し、統計解析を実施した。

［成果］慢性腎臓病の症例対照研究については、年齢、性別、BMI、嗜好品（タバコやアルコール摂取）、睡眠や身体活動などの基本属性をマッチさせた対照群（n=94）と慢性腎臓病（n=94）を検体抽出し、血清中元素濃度を測定した。試料不足により最終的に対照群（n=91）と慢性腎

臓病（n=88）の元素濃度を比較した。その結果、血清中カドミウムや水銀濃度が慢性腎臓病群で高い傾向であったが、鉛について有意差は認められなかった。尿中鉛と腎マーカーとの関連については、腎障害部位選択的に変動すると報告されている9種類の尿中腎バイオマーカーを測定し、そのうち、糸球体障害マーカーであるB2MG（β2-microglobulin）の尿中濃度と、尿中鉛濃度には正の相関（ρ=0.49）が認められた。近位尿細管障害マーカーであるKIM-1（Kidney Injury Molecule 1）の尿中濃度と7種類の尿中元素濃度（Cu、Zn、Se、Rb、Hg、CdおよびPb）には正の相関が認められ、このうち鉛の相関係数は0.51であった。一方で、遠位尿細管障害マーカーであるCalbindinの尿中濃度は、Hgを除く6種類の尿中元素（Cu、Zn、Se、Rb、CdおよびPb）濃度との間に正の相関が認められ、このうち鉛の相関係数は0.44であった。尿中元素濃度と腎障害部位選択的バイオマーカーとの間に多くの関連が認められた。これらの結果は、今後の環境保健研究において、鉛をはじめとした有害元素のばく露による健康影響を早期に評価する際の指標になり得る可能性が考えられた。

2　研究全体の成果、考察及び結論

低濃度鉛ばく露は、小児神経発達に対する影響や成人の腎機能に対する影響等が報告され、諸外国含め血中鉛濃度の閾値設定については議論が続いている。さらに我が国において、低濃度鉛ばく露の実態を把握するためのバイオモニタリング情報が不足していること、またばく露源に関する情報も限定的であることから日本国内の鉛ばく露の実態を把握するため、以下の４つの研究目標を設定した。

（１）　鉛ばく露源となる各媒体中（食事、土壌、ハウスダスト等）の鉛濃度、各媒体のばく露係数から鉛の推計ばく露量を明らかにする。
（２）　バイオモニタリング調査を実施し、幅広い年齢層の血中鉛レベルを明らかにする。
（３）　低濃度鉛ばく露と小児神経発達との関連を解析し、発達影響が示される血中鉛レベルについて提案する。
（４）　成人の鉛ばく露と腎機能との関連について明らかにする。

（１）について、初乳、移行乳、成乳中鉛濃度に出生後の大きな変動はなかった。乳児用調整乳は選択する製品や調合に使用する水によって少なからず鉛のばく露量が母乳育児の場合よりも増加する可能性が考えられた。離乳食・幼児食中に含まれる鉛濃度は、年齢にかかわらず、一定程度は低濃度で摂取が継続していると考えられた。また、鉛のばく露源のひとつとして飲料水が関係しており、飲用水が水道水（浄水器設置なし）の場合に鉛ばく露量が増える可能性ことが示された。また、ダストや土壌は鉛濃度が高く、疑似消化液処理によって鉛の溶出が確認された。同位体比解析では、様々なばく露源の関与が示唆され、個人ごとに異なる状況であった。鉛は、低濃度で広く汚染があり、ばく露は避けられないものの、ばく露低減には、浄水器の使用が有効と思われた。

（２）について、鉛に関するバイオモニタリング調査を実施し、広くばく露レベルの把握を進めた。さらに、我々が考案した郵送法によるヒューマンバイオモニタリング（HBM）キットを用いることにより、簡便に生体試料収集が可能なことを確認した。その一方で、採取不良や試料量不足といった問題もみられた。今後、採取キットや説明を改善することで、本調査手法の可能性は大きく、より簡便に鉛など重金属類のばく露レベルを把握することが可能と考えられた。

（３）について、小児に対して鉛ばく露の神経発達に対する影響を検討し、単独ばく露および複合ばく露（水銀、鉛、DHA、セレン）を想定した解析を進めた。重回帰分析の結果、K-ABCの得点は臍帯血鉛との間に関連性は示されなかった。その一方で、男児において、臍帯血水銀とK-ABCの得点との間には負の関連性が観察された（p=0.030）。胎児期における水銀、鉛、DHA、セレンの複合ばく露の影響を調べるために、BKMRを実施した結果、これらの複合ばく露濃度が高い場合と低い場合にK-ABCの得点が低下する傾向が観察され、適度なばく露レベルの場合にK-ABCの得点が高くなる傾向が観察された。これらのばく露因子がK-ABCの得点にどのような影響をもたらすかを調べるためにQGCを実施したところ、統計学的に有意ではなかったものの、胎児期の水銀および鉛が負、DHAおよびセレンが正に寄与することが観察された。東北コホートの研究成果のなかで、12歳時の血中鉛の濃度が高い場合にIQが低くなることを報告しているが（Tatsuta et al. 2020）、臍帯血中鉛と42ヶ月時の情報処理能力との間には統計学的な負の関連性は観察されなかった。結果の一貫性がみられない理由として、子どもたちの年齢だけでなく、ばく露指標が臍帯血鉛か、子ども本人の血中鉛か

の違いが考えられた。東北コホートでは42ヶ月児の血液を採取していないことから、current exposureの影響についての解析ができなかった。鉛は臍帯血よりも胎盤や母親の血液の方が高いことから胎盤中で一部トラップされる可能性(Iwai-Shimada et al. 2019)、 current exposureの影響も考えられた。また、12歳時で実施した知能検査と鉛との関連について、BMD法による解析を行ったが、BMDLの設定が困難であることを裏付けるものとなった。

（４）について慢性腎臓病の症例対照研究については、基本属性をマッチさせた対照群（n=91）と慢性腎臓病（n=88）試料の血清中元素濃度を測定した。その結果、血清中カドミウムや水銀濃度が慢性腎臓病群で高い傾向であったが、鉛について有意差は認められなかった。また血清鉛と血清カドミウムは弱い相関がみられたことから、先行研究で指摘された慢性腎臓病と鉛の関連は、別な重金属の影響も考える必要性を示唆した。一方で、尿中鉛と腎マーカーとの関連については、腎障害部位選択的バイオマーカーとの間に複数の関連が認められた。これらの結果は、今後の環境保健研究において、鉛をはじめとした有害元素のばく露による健康影響を早期に評価する際の指標になり得る可能性が考えられた。

以上より、国内の鉛ばく露の実態とその健康影響について明らかにし、鉛に関する基礎的な研究となり、鉛のリスク評価に資するものとなった。

Ⅲ 本研究を基にした論文等

１　本研究を基にした論文と掲載された雑誌名のリスト

該当なし

２　本研究を基にした学会発表の実績

岩井美幸，岩井健太，高木麻衣，龍田希，小林弥生，磯部友彦，中山祥嗣（2023）ヒューマンバイオモニタリング調査：郵送法による生体試料収集の試み．フォーラム 2023:衛生薬学・環境トキシコロジー，BPB Reports，6，156

岩井美幸，岩井健太，安里 要，仲井邦彦，小林弥生，中山祥嗣，龍田希（2023）母乳または乳児用調整乳を介した新生児の必須微量元素・有害元素の摂取量推計．第 34 回日本微量元素学会，東京

岩井健太，岩井美幸，小林弥生，中山祥嗣，龍田 希，安里 要，仲井 邦彦（2023）ICP-MS を用いた初乳の多元素分析．第 34 回日本微量元素学会学術集会，東京

岩井健太，岩井美幸，安里要，中山祥嗣，高木麻衣，小林弥生，仲井邦彦，龍田希（2023）母乳または乳児用調整乳を介した乳児期の鉛ばく露量に関する検討．第 93 回日本衛生学会学術総会，日本衛生学会誌，東京

岩井美幸，岩井健太，龍田希，中山祥嗣（2023）郵送法によるヒューマンバイオモニタリング調査の実施に関する検討．第 82 回日本公衆衛生学会総会，つくば．

内田彩希，龍田希，安里要，原ゆかり，岩井美幸，仲井邦彦，大森純子(2024)妊娠末期女性の栄養摂取状況とその関連要因の解明．第 82 回日本公衆衛生学会総会,つくば．

岩井健太，岩井美幸，磯部友彦，小林弥生，中山祥嗣，高木麻衣（2024）ばく露源と推測される各媒体中の鉛および有害元素の分析と小児のばく露量推計． 第 94 回日本衛生学会学術総会，鹿児島．

龍田希，安里要，岩井美幸，岩井健太，仲井邦彦（2024）離乳食・幼児食を介した小児の鉛摂取量の推定．第 94 回日本衛生学会学術総会．鹿児島．

Miyuki IWAI-SHIMADA, Kenta IWAI, Kaname ASATO, Kunihiko NAKAI, Yayoi Kobayashi, Shoji F. NAKAYAMA and Nozomi TATSUTA(2024)Evaluation of estimated daily intake of essential trace elements and toxic metals in newborns via breast milk or infant formula. Exposome Symposium. Sapporo.

岩井健太、森葉子、高木麻衣、小林弥生、磯部友彦、中山祥嗣、岩井美幸（2024）有害金属ばく露と腎障害部位選択的バイオマーカーとの関連．第 51 回日本毒性学会学術総会．福岡（予定）．

３　特許権等の出願・申請等の状況

該当なし

4　プログラムの著作物及びデータベースの著作物

該当なし

5　その他（各種受賞、プレスリリース等）

国立環境研究所公開シンポジウム 2023 にて、広く一般向けに成果の還元を行った。

Ⅳ 研究開始時に申告した達成目標及び研究全体の自己評価

1　達成目標の自己評価

達成目標	評価結果	自己評価コメント
目標１： 鉛ばく露源となる各媒体中(食事、土壌、ハウスダスト等)の鉛濃度、各媒体のばく露係数から鉛の推計ばく露量を明らかにする	5	予定していた全ての媒体について鉛測定を終えた。一部試料について同位体比測定やバイオアクセシビリティ評価を進めた。ばく露係数と濃度データから鉛の推計ばく露量を算出し、小児の鉛曝露について基礎的なデータを明らかにした。
目標２:バイオモニタリング調査を実施し、幅広い年齢層の血中鉛レベルを明らかにする	5	予定していたバイオモニタリング調査と鉛測定を終えた。また今後のバイオモニタリング調査に有用なHBMキットも考案した。
目標３：低濃度鉛ばく露と小児神経発達との関連を解析し、発達影響が示される血中鉛レベルについて提案する	5	単独ばく露の解析および新しい統計手法を取り入れた複合ばく露解析を行い、鉛の影響を総合的に評価した。影響が示される血中鉛濃度の提案についてBMD法による検討を行ったが、対象集団の血中濃度が低く、範囲も狭いため、BMDLの設定が困難となった。
目標４:成人の鉛ばく露と腎機能との関連について明らかにする	5	症例対照研究による慢性腎臓病と鉛との関連について検討し、血清中カドミウムや水銀濃度が慢性腎臓病群で高い傾向であったが、鉛について関連がみられなかった。また、腎バイオマーカーと鉛等の関連について明らかにした。

注）評価結果欄は「５」を最高点、「１」を最低点として５段階で自己採点。

2　研究全体の自己評価

項　目	評価結果	自己評価コメント
（１）研究目標の達成度	5	全ての項目について、予定していた測定や解析を終え、概ね目標を達成できた。
（２）研究成果の有用性	5	本研究で分析した試料は、サンプル数、サンプル採取方法、ばく露媒体試料とセットになる生体試料も同時に採取し、質の高い検体を測定することができており、分析の精度も確認しながら進めることができた。これらによって得られた研究成果は、鉛のリスク評価に資する基礎情報になると考えられ、５とした。
総合コメント		

注）評価結果欄は、「５」を最高点、「１」を最低点として５段階で自己採点。

（別添１）

研究成果の概要（和文）

本研究では、日本国内の鉛ばく露の実態と健康影響を把握するため、（１）鉛ばく露源の鉛濃度、鉛推計ばく露量算出、（２）バイオモニタリング調査実施、（３）低濃度鉛ばく露と小児神経発達解析、（４）成人の鉛ばく露と腎機能との関連を検討した。（１）では、選択する乳児用調整乳や調乳に使用する水によって母乳育児の場合よりも鉛のばく露量が増加した。離乳食・幼児食中鉛濃度は、年齢にかかわらず、一定程度の摂取が継続していた。鉛は、様々なばく露源の関与が示唆され、個人ごとに異なり、低濃度で広く汚染があり、ばく露は避けられないものの、ばく露低減には浄水器の使用が有効と思われた。（２）では、バイオモニタリング調査を実施し、広くばく露レベルの把握を進めた。我々が考案したヒューマンバイオモニタリングキットにより、簡便に生体試料収集が可能なことを確認した。（３）について、鉛ばく露の小児神経発達に対する影響を検討し、胎児期における水銀、鉛、DHA、セレンの複合ばく露の影響をBKMR解析し、複合ばく露濃度が高い場合と低い場合にK-ABC得点が低下傾向であった。QGCの結果、胎児期の水銀および鉛が負、DHAおよびセレンが正に寄与した。（４）では、血清中カドミウムや水銀濃度が慢性腎臓病群で高い傾向であったが、鉛の有意差は認められなかった。以上より、国内の鉛ばく露の実態とその健康影響について明らかにし、本研究は、鉛のリスク評価に資する基礎的な研究になると示唆された。

なお、具体的な数値については、未発表データであるため本概要には示していない。

（別添２）

研究成果の概要（英文）

Title of research project	Comprehensive Study on Lead Exposure and Health Impacts in Japan
Research project number	JPCAFSC20222201
Research period	FY 2022 – 2023
Name of principal research investigator (PI)	Miyuki IWAI-SHIMADA

Summary

The study aimed to elucidate the current lead exposure and its health impacts in Japan. The investigation encompassed the following four key aspects:

1. Lead Exposure Assessment: Possible sources of lead, including breast milk (colostrum, transition and mature milk), infant formula milk, diet, drinking water, house dust and soil, were analyzed for lead. Concentrations of lead in each media were multiplied by the consumption of the corresponding media to estimated lead exposure. Lead exposure was ubiquitous and multifaceted, with relatively large individual variations. The study revealed that lead contamination was widespread, albeit at low levels, exposure was inevitable. The use of water filtrations might be an effective way to reduce lead exposure.
2. Biomonitoring Survey: A biomonitoring survey was conducted to determine the overall lead exposure levels. A novel method was developed to facilitate convenient sample collection.
3. Low-Level Lead Exposure and Child Neurodevelopment: The impact of low-level lead exposure on child neurodevelopment was investigated. Blood mercury, lead, docosahexaenoic acid (DHA), and selenium levels were measured in umbilical cord blood and analyzed against health outcomes using the Bayesian kernel machine regression method. The Kaufman Assessment Battery for Children scores were found to be lower in children with higher composite exposure concentrations. Quantile g-computation analysis revealed a negative contribution of fetal mercury and lead, while DHA and selenium had a positive effect.
4. Adult Lead Exposure and Kidney Function: The association between adult lead exposure and kidney function was examined. Serum cadmium and mercury levels were found to be higher in the chronic kidney disease group, but no significant difference in lead levels was observed.

This study provides valuable insights into the current state of lead exposure in Japan and its associated health impacts. The findings can provide lead risk assessment scheme and mitigation efforts of lead exposure with the valuable information, which leads to improve public health.

１． List of papers published on the basis of this research

Not applicable

２． List of presentations based on this research

Iwai et al. (2023) Multi-element analysis of colostrum using ICP-MS. The 34th Meeting of Japan Society for Biomedical Research on Trance Elements. Tokyo.

Iwai-Shimada et al. (2023) Human biomonitoring survey: an attempt to collect biological samples via the postal method. Forum2023: Pharmaceutical Health Sciences/Environmental Toxicology, BPB Reports, 6, 156

Iwai-Shimada et al. (2023) Estimated intake of essential trace elements and toxic elements in newborns via breast milk or infant formula. The 34th Japan Society for Biomedical Research on Trace Elements, Tokyo

Iwai et al. (2023) Study on lead exposure during infancy via breast milk or infant formula. The 93rd Annual Meeting of the Japanese society for hygiene. Tokyo.

Uchida et al. (2023) Nutritional status and associated factors of women in the last trimester of pregnancy. The 82nd Annual Meeting of Japanese Society of Public Health. Tsukuba.

Iwai-Shimada et al. (2023) Investigation of the implementation of a human biomonitoring survey using the postal method.　The 82nd Japan Public Health Society General Meeting, Tsukuba.

Iwai et al. (2024) Determination of lead and hazardous elements in each of the presumed sources of exposure and estimation of exposure of children. The 94th Annual Meeting of the Japanese society for hygiene. Kagoshima.

Tatsuta et al. (2024) Estimation of lead intake in children through baby food and infant meals. The 95th Annual Meeting of the Japanese society for hygiene. Kagoshima.

Iwai-Shimada et al. (2024) Evaluation of estimated daily intake of essential trace elements and toxic metals in newborns via breast milk or infant formula. Exposome Symposium. Sapporo.

Iwai et al. (2024) The association between toxic metal exposure and site-selective biomarkers of renal injury. The 51st Annual Meeting of the Japanese Society of Toxicology. Fukuoka. (on schedule)

３． The number and summary of patents and patent applications

Not applicable

４． Others　(awards, press releases, software and database construction)

The results were presented to the general public at the National Institute for Environmental Studies Open Symposium 2023.