

無機ヒ素ばく露のバイオマーカー としての尿中ヒ素濃度

東洋大学 生命科学部
吉永淳

曝露のバイオマーカー

- 個人レベルの曝露
 - 健康影響との関連⇒量-影響関係(リスク評価)
- 集団レベルの曝露
 - 集団全体としての曝露レベルの把握⇒生物学的モニタリング

無機ヒ素健康影響評価の問題点

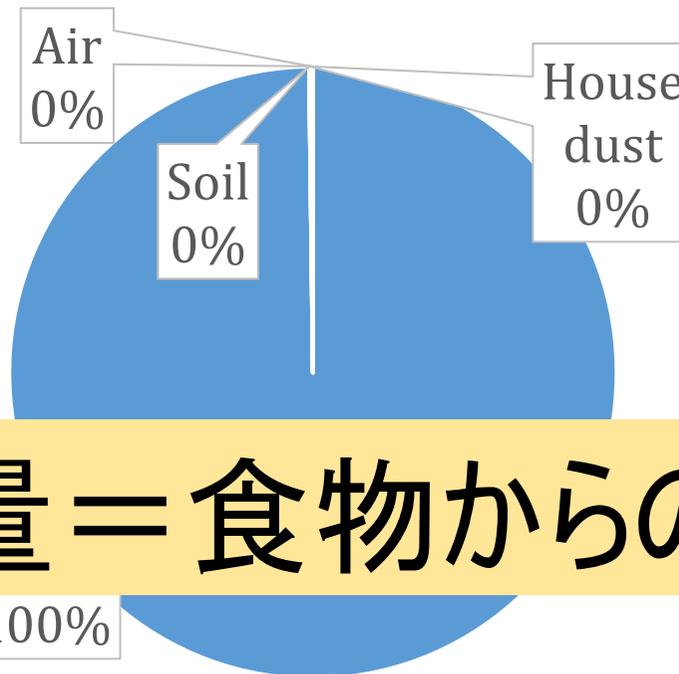
- 疫学データに基づく必要
 - ヒトでないとわからないこと：がん、知能…

⇒ヒトの曝露評価に基づく量－影響関係の確立が必要。

無機ヒ素健康影響の 疫学的量-影響関係は未確立

- 地下水汚染地域における知見が主
- 飲料水中ヒ素濃度をもとに量-影響関係が・・・
- 個人の曝露量をもとにした量-影響関係望まれる

日本人の無機ヒ素摂取源



	μg/day
Diet	15.9
Soil	0.0005
House dust	?
Air	?

曝露量 = 食物からの摂取量

■ Diet ■ Soil ■ House dust ■ Air

小栗ら (2013) 環境化学 ほか

食物からの摂取量調査

トータルダイエツトスタディ

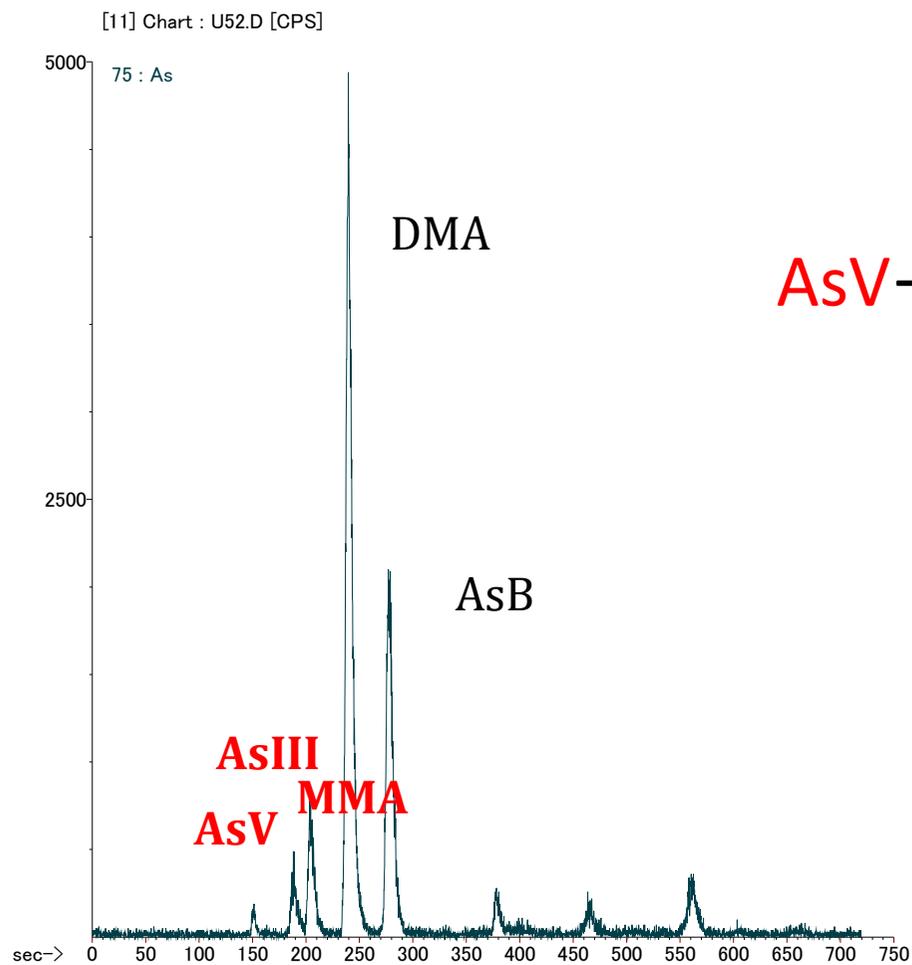
陰膳法 : 陰膳サンプリング × 実測

質問票法 : FFQ × 食品無機ヒ素含有量

データ

バイオマーカー 尿？

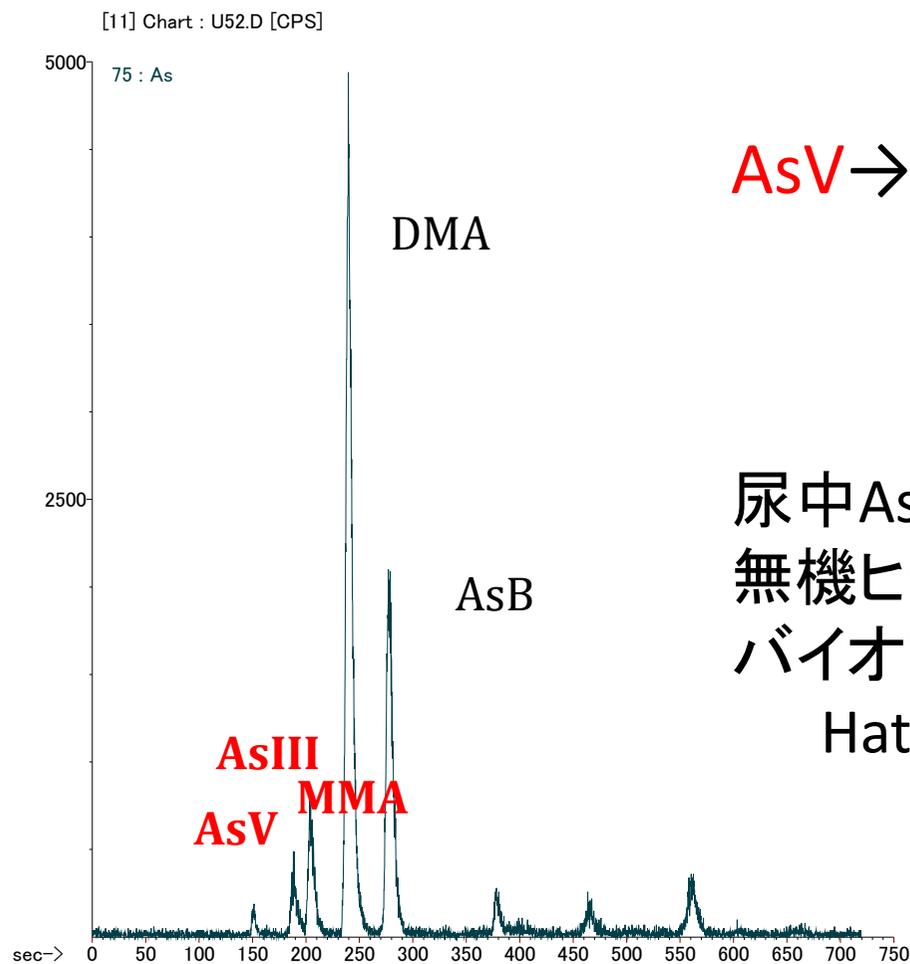
日本人の尿中ヒ素化合物の LC-ICP-MSクロマトグラム



AsV → AsIII → MMA → DMA

↑
ヒ素糖

日本人の尿中ヒ素化合物の LC-ICP-MSクロマトグラム

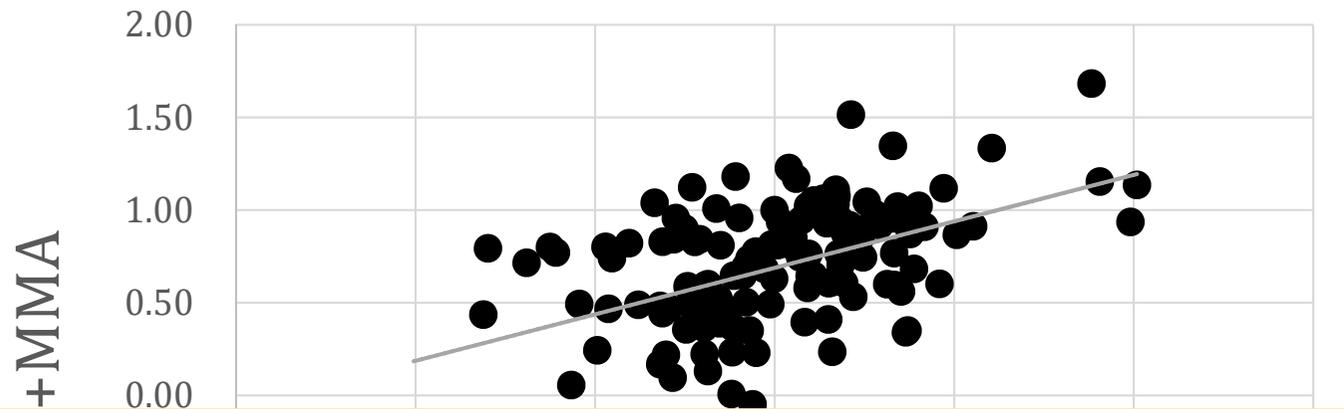


AsV → AsIII → MMA → DMA

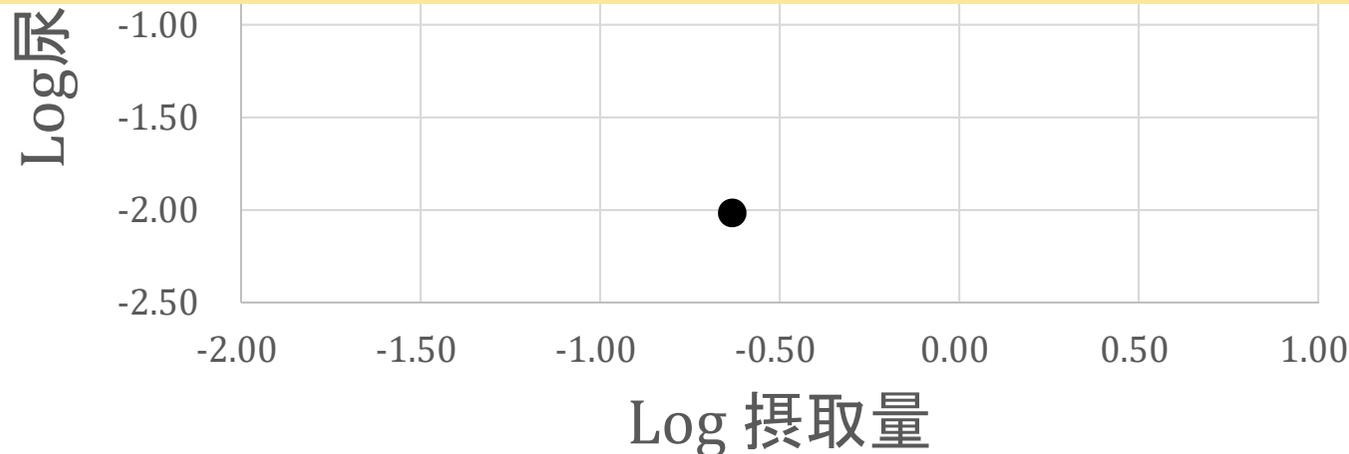
↑
ヒ素糖

尿中AsV+AsIII+MMAを
無機ヒ素曝露の
バイオマーカーに
Hata et al. (2012)

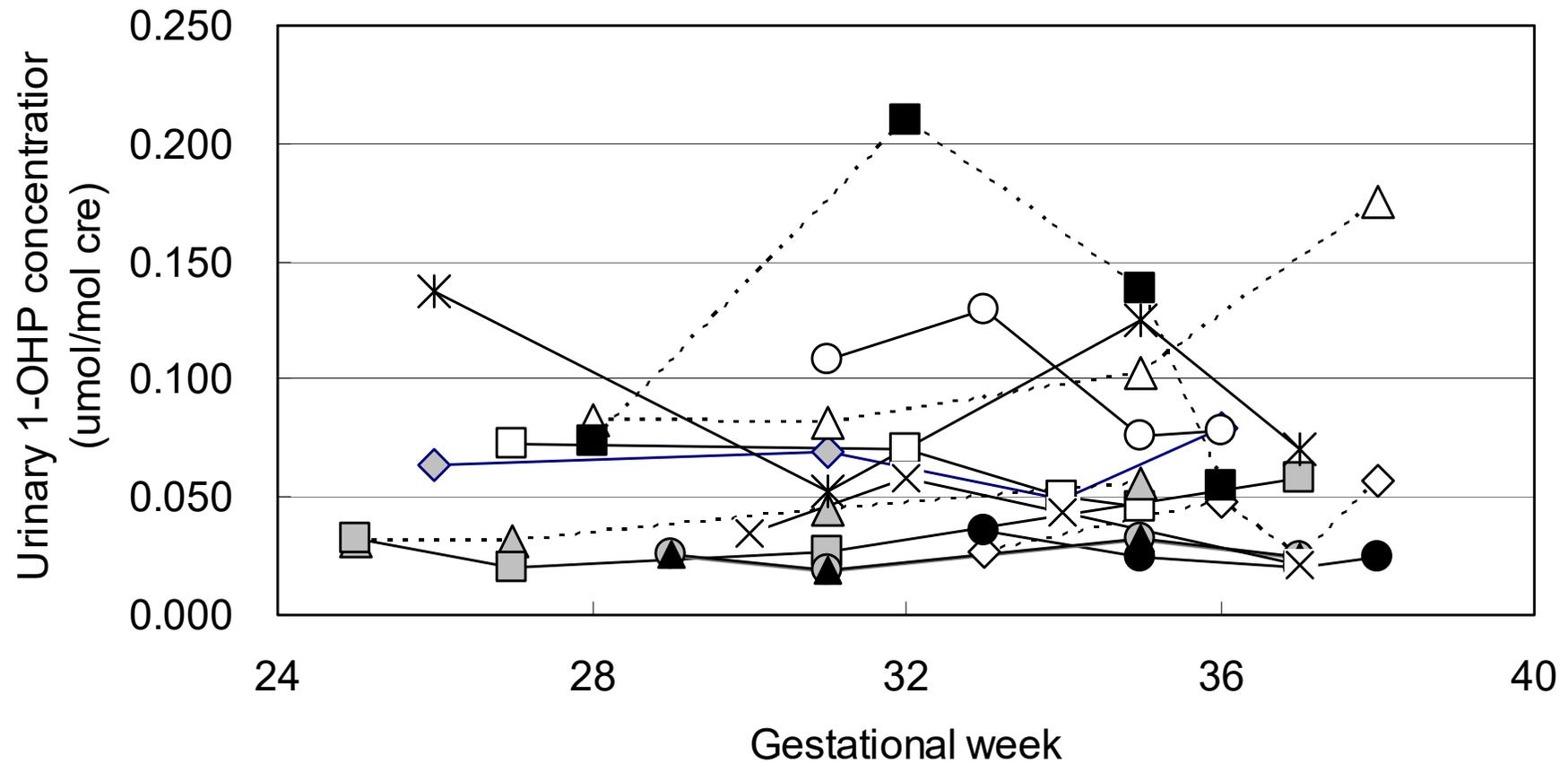
無機ヒ素摂取量と翌日の尿中排泄の関連 (未発表データ)



尿中排泄は先立つ24時間の摂取量を反映



尿中排泄の個人間・個人内変動調査の例 (PAHの場合)



Niwa et al. (2010)

級内相関係数

Intra-class Correlation Coefficient, ICC

$$ICC = \frac{\sigma_b^2}{\sigma_b^2 + \sigma_w^2}$$

σ_b^2 and σ_w^2 is inter-individual and intra-individual variance

$ICC < 0.4$

Poor reproducibility

$0.4 \leq ICC < 0.75$

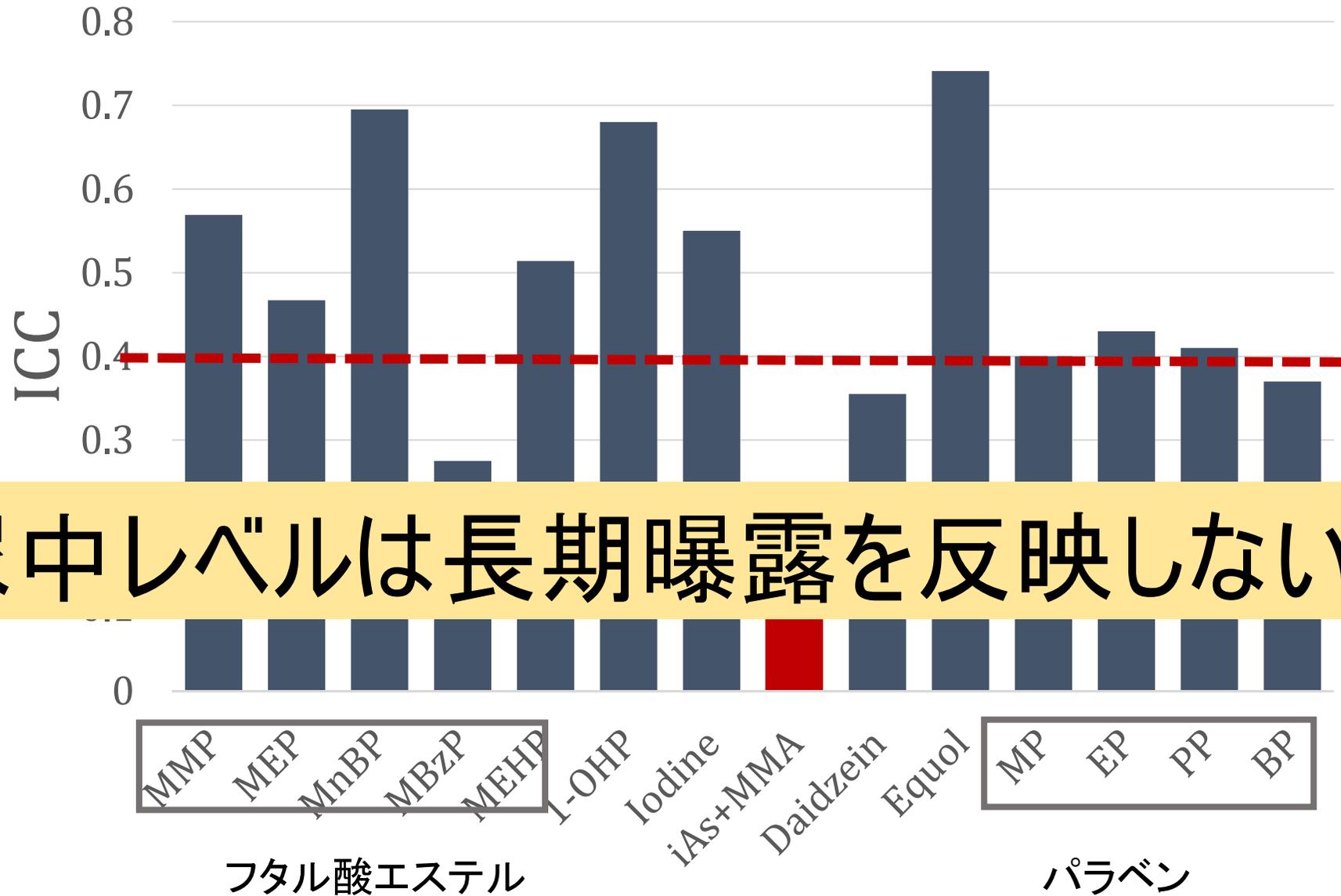
Fair to good reproducibility

$0.75 \leq ICC$

Excellent reproducibility

Rosner (2006) Fundamentals of Biostatistics

さまざまな物質のICC



スポット尿を長期の曝露指標とするために 必要な採尿回数

$$k = \frac{\rho_2(1 - \rho_1)}{\rho_1(1 - \rho_2)}$$

ρ_1, ρ_2 はそれぞれ得られたICC, 目標とするICC

*Spearman-Brown*の公式より

無機ヒ素の曝露評価に必要な回数は・・・

iAs+MMAのICC=0.15, ICC=0.4 を目標とすると、

k=3.8≈4回

尿中無機ヒ素排泄量は曝露の バイオマーカーとして利用可能か

- 摂取量をおある程度反映する→摂取量調査
(e.g., 陰膳)よりはコスト小
- スポット尿(≒1回の陰膳)では長期曝露を反映しない→繰り返し採尿が必要→有用？
- Populationレベルの曝露指標としては適

無機ヒ素長期曝露のバイオマーカーは頭髪・爪？

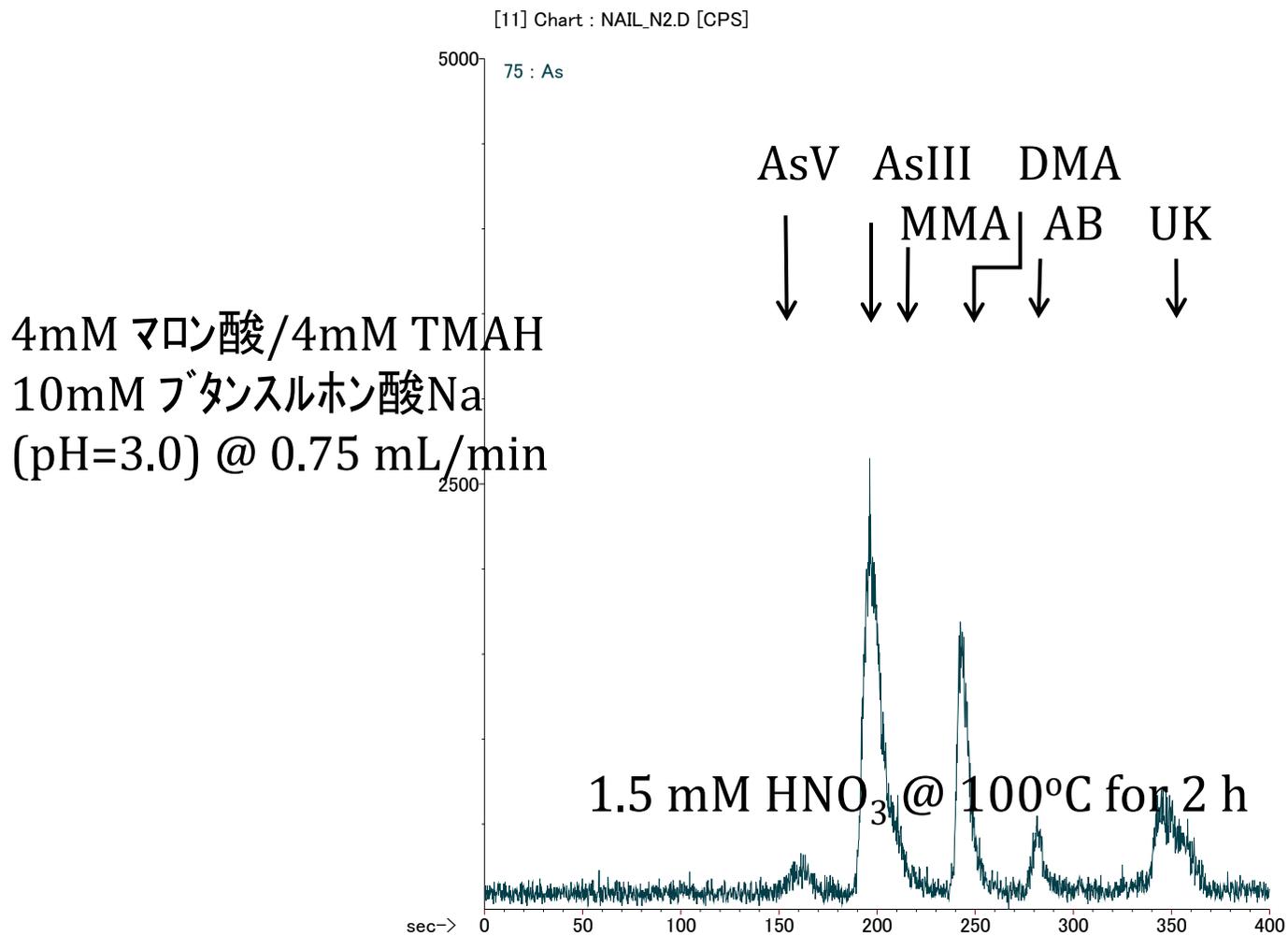
- 形成期の血中レベル反映するはず
- 海外での適用例あり



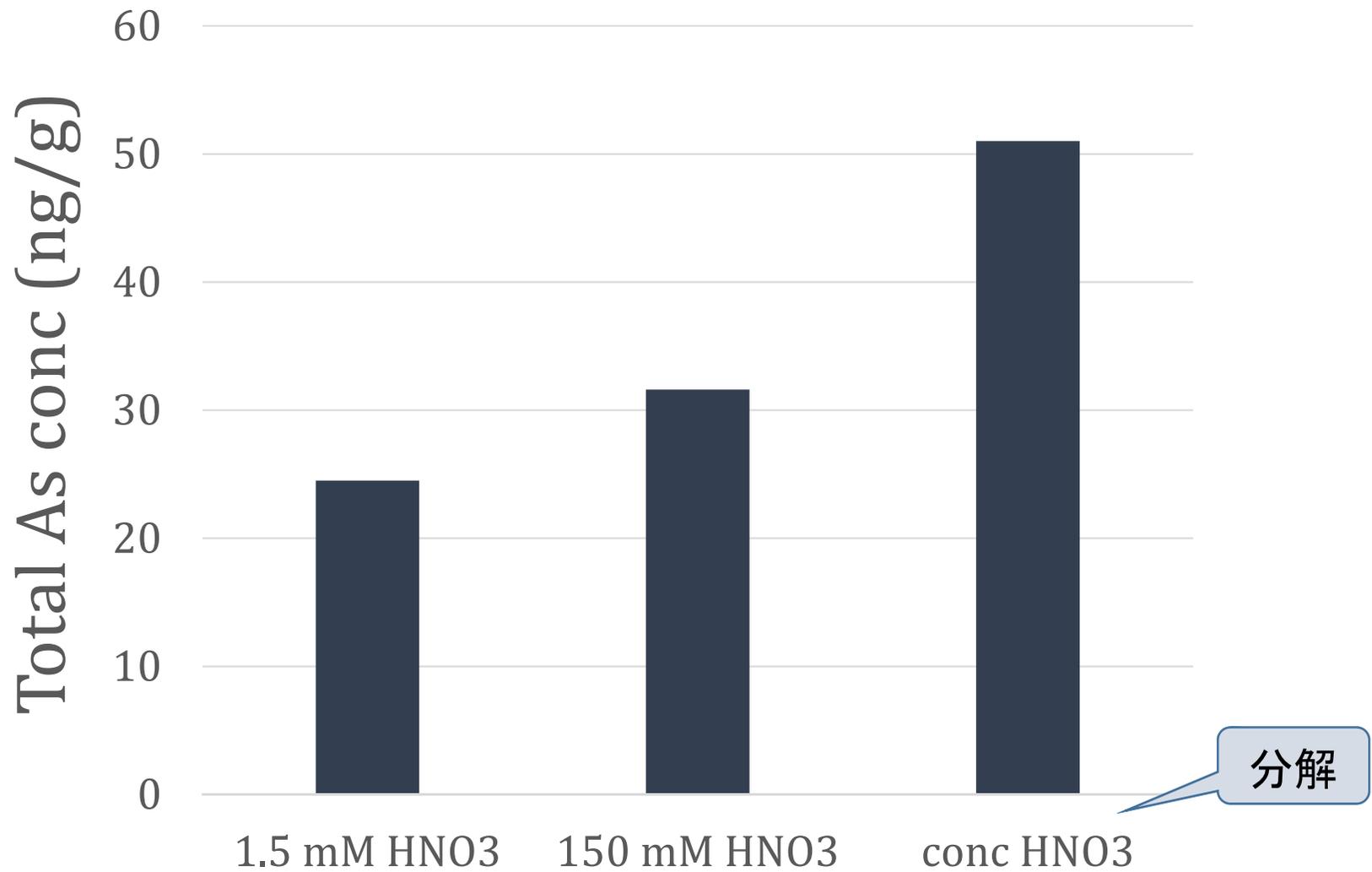
しかし

- 外部付着問題→Internal Dose反映する？
- 陰毛・足爪利用の可能性

足爪のヒ素クロマトグラム (1.5 mM HNO₃抽出)



足爪の処理法によるヒ素抽出量



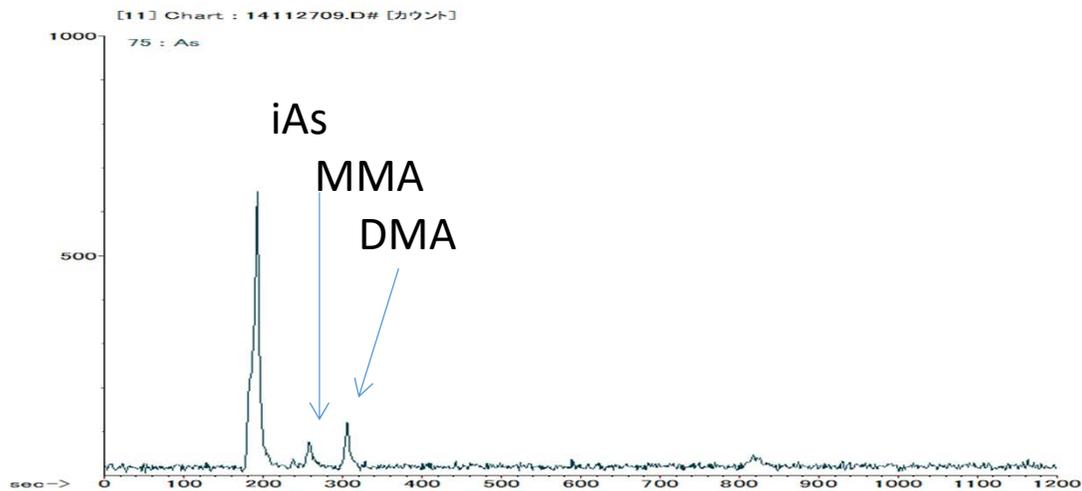
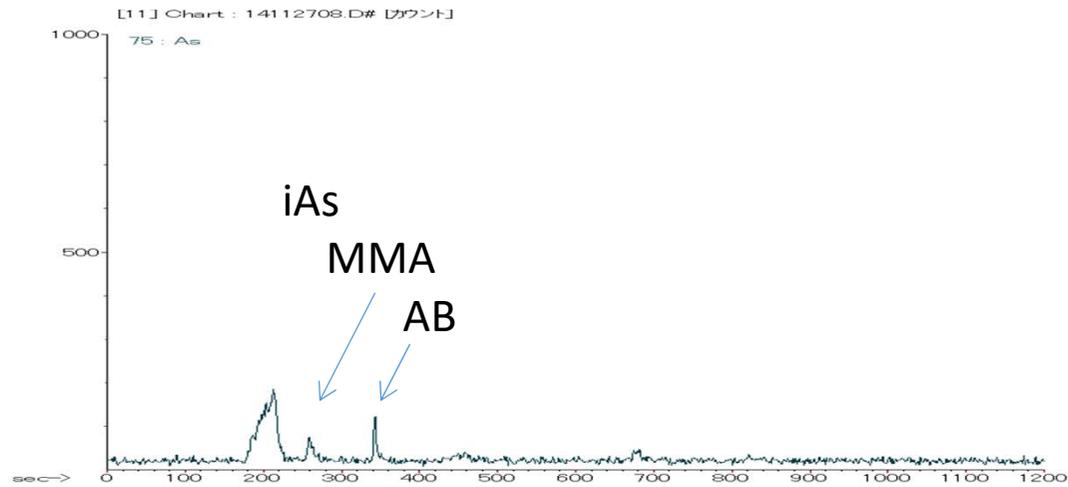
硝酸分解後の回収率 (%)

	標準液*	爪マトリクス添加#
MMA	86	114
DMA	97	125
AB	107	0 (→TMAO)
TMAO	106	101

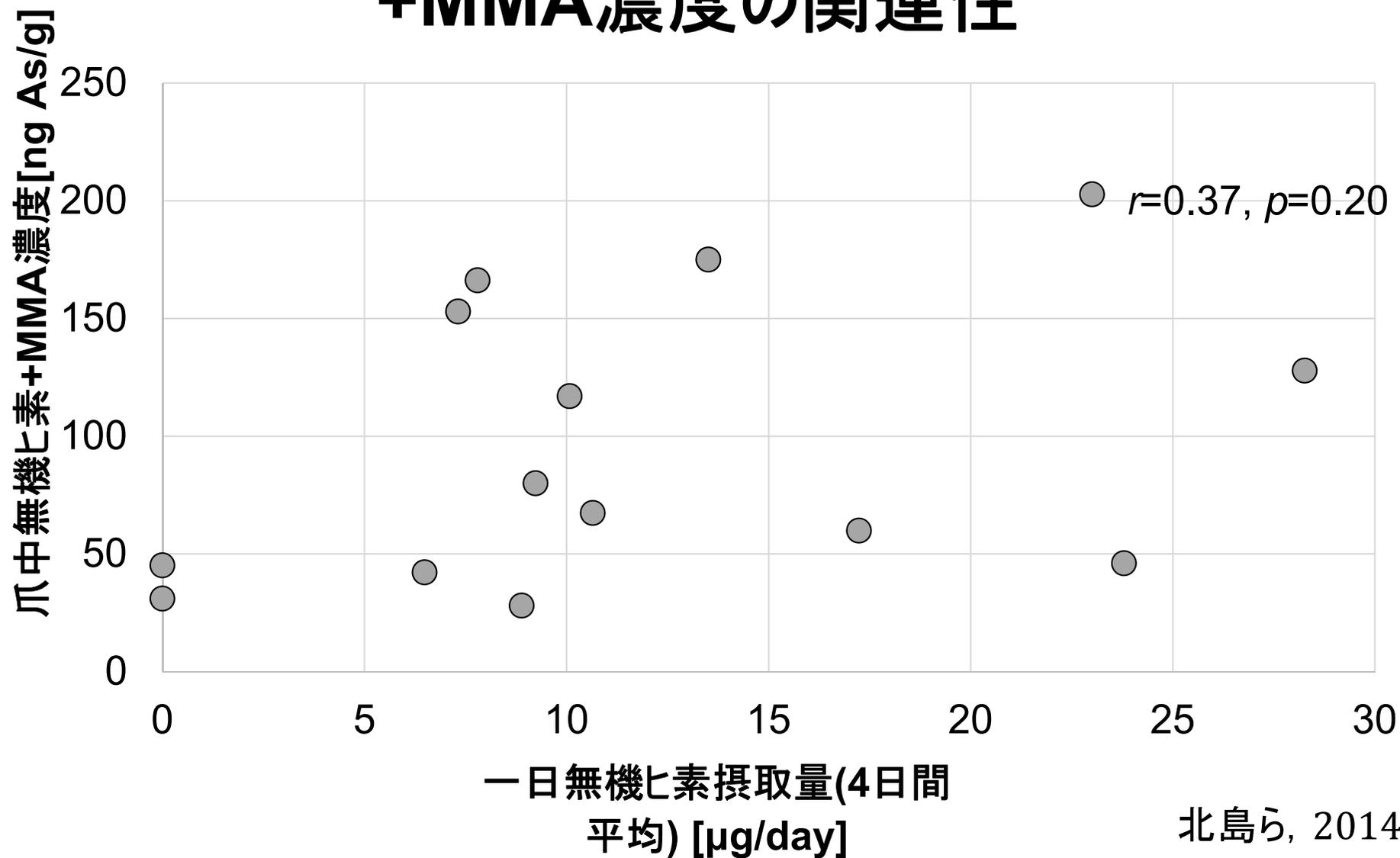
*標準液で40 ng As相当を分解した場合の回収率。

#爪中濃度20-30 ng As/g(MMA, DMA)に対し、約200 ng As/g相当量の標準液を添加した場合の回収率。

足爪のLC-ICP-MSクロマトグラム例



無機ヒ素摂取量と足爪中無機ヒ素 +MMA濃度の関連性



北島ら, 2014

無機ヒ素の長期曝露バイオマーカー： 足爪iAs+MMA？

分析技術的問題点

- 抽出法
 - 抽出率
 - 化学形態保持
- クロマトグラムの質向上

摂取量との関連

- 今後の課題

文献

- Niwa et al. (2011) Prenatal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and birth outcomes. Polycyclic Aromatic Compound 31: 16-
- 小栗ら(2012)日本人における尿中無機ヒ素代謝産物濃度の個人内・個人間変動. Biomed Res Trace Elem 23: 33-
- Hata et al. (2012) Arsenic speciation analysis of urine samples from individuals living in an arsenic-contaminated area in Bangladesh. Environ Health Prevent Med 17: 235-
- 小栗ら(2013)土壌・室内塵中総ヒ素および無機ヒ素濃度. 環境化学 23: 43-
- 北島ら(2014)日本人の足爪中ヒ素の化学形態. 第20回ヒ素シンポジウム講演要旨集 30-