

アクリルアミド摂取による発がんリスク評価 ～大規模コホート研究保存検体の活用に向けて

平成31年1月17日
公開シンポジウム「食品健康影響評価における生体
サンプルの活用に向けて～現状と今後の課題～」
祖父江 友孝

背景

- アクリルアミドとは、紙力増強剤や接着剤、塗料などの製造に用いられるポリアクリルアミドの原料として1950年代から用いられている化合物。
- 職業上の曝露によって神経障害を引き起こし、動物実験でも遺伝毒性、発がん性を有することが報告されている。
- 「ヒトに対しておそらく発がん性がある(Group 2A)」と国際がん研究機関によって判定されている(1994年)。

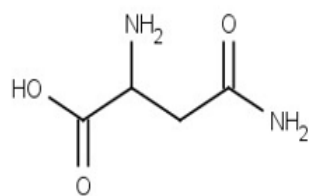
IARC (International Agency for Research on Cancer), Volume 60 Some Industrial Chemicals, Acrylamide. 1994

- 高温で加工されたジャガイモや穀類の加工食品中からアクリルアミドが検出されたとの報告が、スウェーデン食品庁とストックホルム大学によってされる(2002年)。

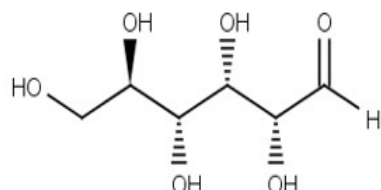
National Food Administration: Acrylamide is formed during the preparation of food and occurs in many foodstuffs. 2002

背景

アクリルアミドの生成



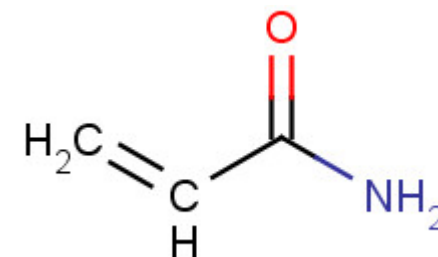
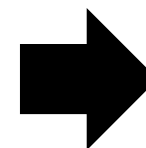
アスパラギン



グルコース (ブドウ糖)



120℃以上



アクリルアミド

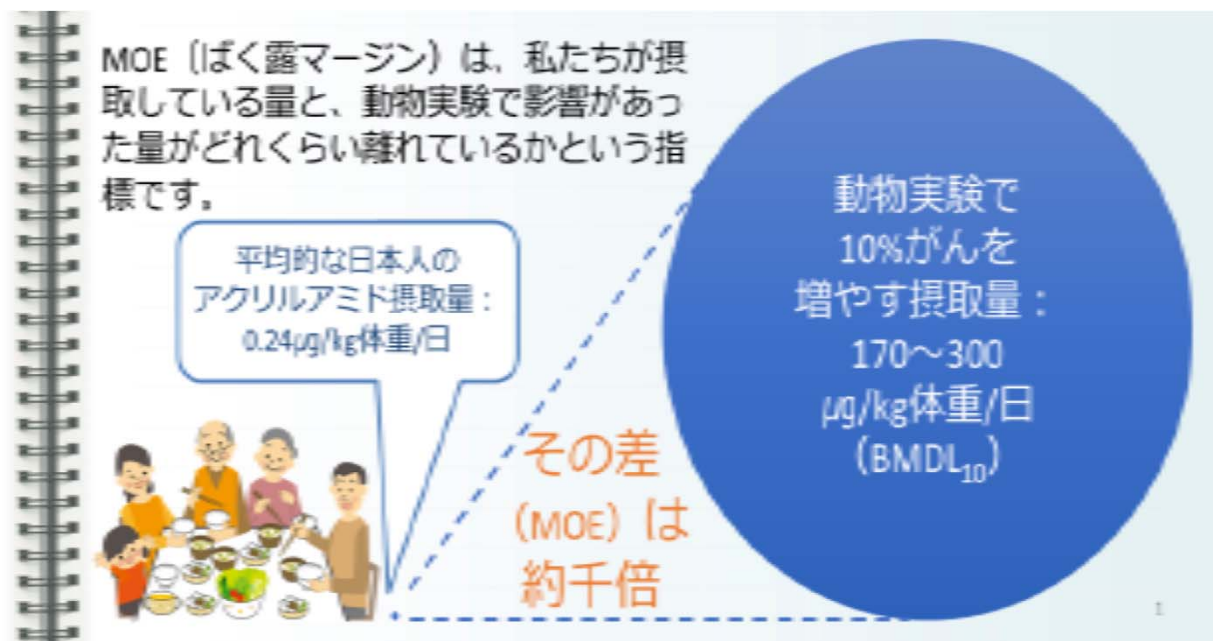
揚げる、焼く、焙る→メイラード反応



背景

□ 食品安全委員会による評価書「加熱時に生じるアクリルアミドに関する健康影響評価」(2016年4月)

発がん影響のリスクについては、(中略)ヒトにおける健康影響は明確ではないが、動物実験から求めた $BMDL_{10}$ と日本人の食品からのアクリルアミドの推定摂取量から算出したばく露マージンが十分ではないことから、**公衆衛生上の観点から懸念がないとは言えない。**



背景

- 欧米では、食事由来の曝露とがん罹患の関連を調査した疫学研究が行われているが、結果に一致性がない。
- 日本人を対象として、食事由来アクリルアミドと発がんリスクとの関連を調べた疫学研究の報告はない。
- その一因としては、日本人の食事を対象とした曝露量(=摂取量)の評価方法が確立されていないことがあげられる。



目的

日本人におけるアクリルアミド摂取と主要部位別の発がんリスクとの関連を検討することを目的とする。

様々な摂取量調査方法の特徴

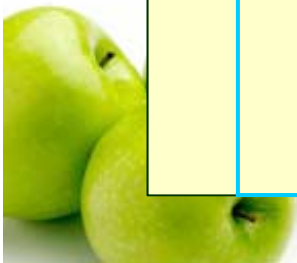
	概要	長所	短所	長期間の摂取量が評価
秤量法(食事記録) DR (Dietary Record)	摂取した食物を調査対象者が自分で調査票に記入する。食品の種類と重量を測定	対象者の記憶に依存しない。精度を評価する際の、 ゴールドスタンダードとして使われることが多い	対象者の負担が大きい。調査期間中の食事が、通常と異なる可能性がある。	多くの栄養素では、長期間の調査を行わないと不可能
食物摂取頻度調査票 FFQ (Food Frequency Questionnaire)	数十～百数十項目の食品の摂取頻度を、調査票を用いて尋ねる。	簡便に調査を行える。対象者1人当たりのコストが安く、データ処理に要する時間と労力が少ない。	対象者の記憶に依存する。得られる結果は質問項目や選択肢に依存する。 妥当性研究を行う必要がある	可能
陰膳法 DM (Duplicate Method)	摂取した食物の実物と同じものを、同量集める。食物試料を化学分析する。	対象者の記憶に依存しない。食品成分表の精度に依存しない	対象者の負担が大きい。試料の分析に手間と費用がかかる	多くの栄養素では、長期間の調査を行わないと不可能

秤量法食事記録 (DR)

対象者が食べた（飲んだ）食品の量をはかり、
一定期間リアルタイムで記録する方法

1月18日（木） 朝食

料理名	食品名	料理した量	食べた量
ご飯	白飯		150g
みそ汁	みそ	20 g	全体の半分
	豆腐	40 g	
	わかめ（乾燥）	1 g	
	だしの素	小さじ1	



食物摂取頻度調査法 (FFQ)



各食品項目の摂取量 = 頻度 × 標準目安量 × 相対目安量
 「いわし」の摂取量 = 3.5回／7日 × 80グラム × 0.5
 = 20 (グラム／日)

過去1年間の食事を思い出して、

平均的な頻度や量を記入してください。

食品名	月に1回未満	月に1～3回	週に1～2回	週に3～4回	週に5～6回	毎日1回	毎日2～3回	毎日4～6回	毎日7回以上	1回あたりの目安量	目安量より		
											少ない(半分以下)	同じ	多い(1.5倍以上)
いわし	○	○	○	●	○	○	○	○	○	1尾(80g位)	●	○	○
さんま	○	○	○	○	○	○	○	○	○	1尾(80g位)	○	○	○
えび	○	○	○	○	○	○	○	○	○	大正えび2尾(40g位)	○	○	○
あさり	○	○	○	○	○	○	○	○	○	むき身10個(20g位)	○	○	○

摂取頻度(9段階)

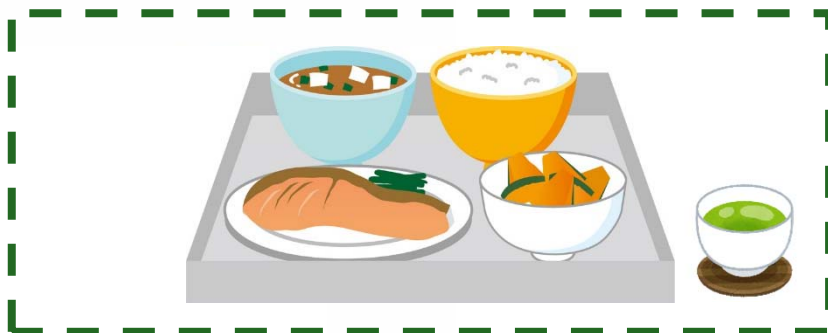
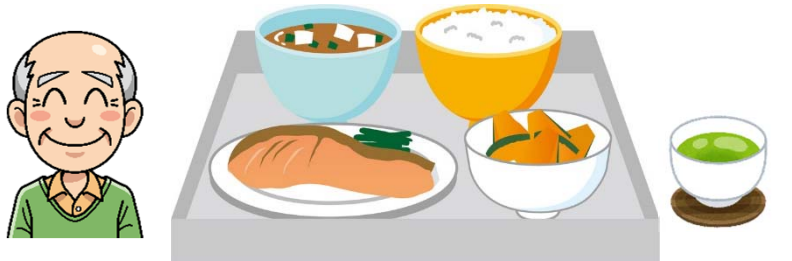
標準目安量
(g)

相対目安量
(0.5, 1 or 1.5)

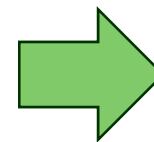
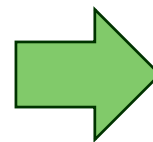


陰膳法 (DM)

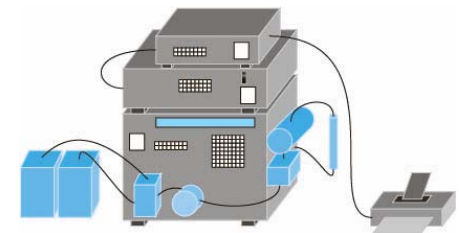
対象者が食べた (飲んだ) 料理をもう一食分用意してもらい、それを回収して化学的に分析する手法



回収



分析



様々な摂取量調査方法の特徴

	概要	長所	短所	長期間の摂取量が評価
秤量法(食事記録) DR (Dietary Record)	摂取した食物を調査対象者が自分で調査票に記入する。食品の種類と重量を測定	対象者の記憶に依存しない。精度を評価する際の、 ゴールドスタンダードとして使われることが多い	対象者の負担が大きい。調査期間中の食事が、通常と異なる可能性がある。	多くの栄養素では、長期間の調査を行わないと不可能
食物摂取頻度調査票 FFQ (Food Frequency Questionnaire)	数十～百数十項目の食品の摂取頻度を、調査票を用いて尋ねる。	簡便に調査を行える。対象者1人当たりのコストが安く、データ処理に要する時間と労力が少ない。	対象者の記憶に依存する。得られる結果は質問項目や選択肢に依存する。 妥当性研究を行う必要がある	可能
陰膳法 DM (Duplicate Method)	摂取した食物の実物と同じものを、同量集める。食物試料を化学分析する。	対象者の記憶に依存しない。食品成分表の精度に依存しない	対象者の負担が大きい。試料の分析に手間と費用がかかる	多くの栄養素では、長期間の調査を行わないと不可能

これまでの研究

(1) 食事調査由来のアクリルアミド推定値の検討—分析値との比較 n=14

- 1) DRおよびFFQによる摂取量推定方法の開発
- 2) DR、FFQによる推定値とDMサンプル中アクリルアミド分析値との比較

(2) 大規模コホート研究データを用いた食事由来アクリルアミドばく露量とがん罹患リスクとの関連検討

- 1) FFQの妥当性・再現性の検討 n=565
- 2) FFQとがん罹患リスクとの関連検討 n=男女各4～5万人(がん種により異なる)

(3) 生体指標を用いたアクリルアミドの長期ばく露評価と摂取量との関連(河原班との共同研究) n=119

- 1) 血液および尿検体の収集
- 2) FFQの収集
- 3) アクリルアミド-ヘモグロビン付加体を用いた長期ばく露の評価
- 4) その他のばく露指標の利用に関する探索的検討
- 5) DMによる分析値およびDRと、生体指標との関連検討
- 6) FFQを用いた長期間の摂取量推定と、生体指標との関連検討

これまでの研究(1)

食事調査由来のアクリルアミド推定値の 検討ー分析値との比較

方法

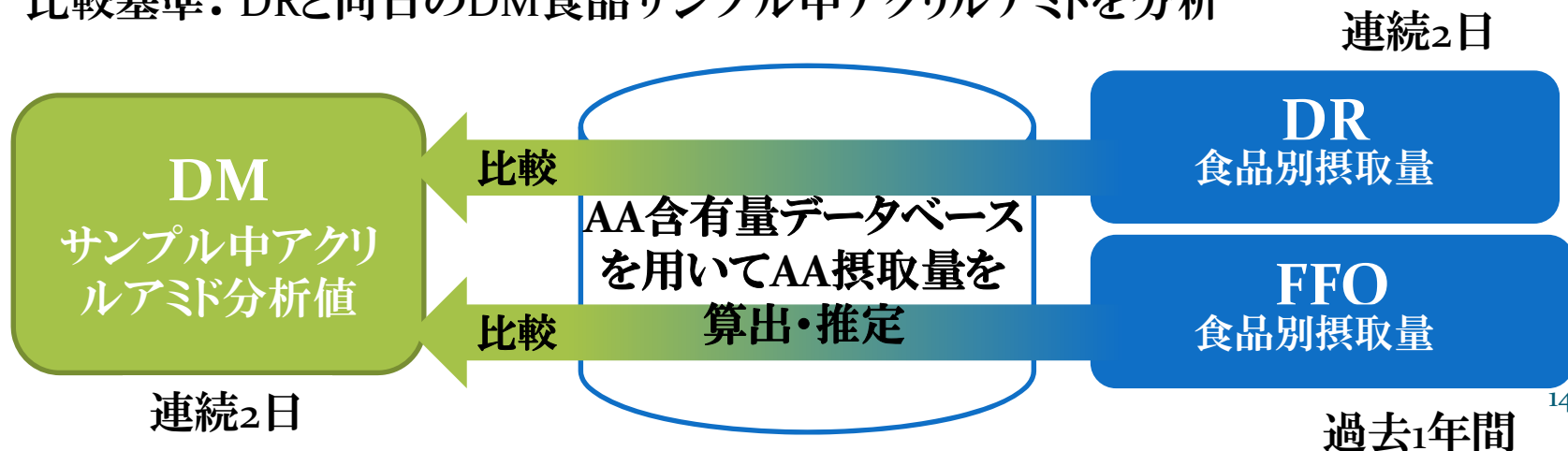
(1) 食事調査由来のアクリルアミド推定値の検討—分析値との比較

1) DRおよびFFQによる摂取量推定方法の開発

- AA含有量データベース: 食品安全委員会などの公開値から、日本食品標準成分表1878食品中321食品について値を充当
- FFQ: 多目的コホートの138食品項目FFQ過去一年の食事を反映、野菜の調理によるアクリルアミドも考慮

2) DR、FFQによる推定値とDMサンプル中アクリルアミド分析値との比較

- 対象者: 神奈川在住14名(男性3名、女性11名、20～74歳)
- 摂取量推定: 連続2日間(日曜日と月曜日) DR及びFFQ
- 比較基準: DRと同日のDM食品サンプル中アクリルアミドを分析

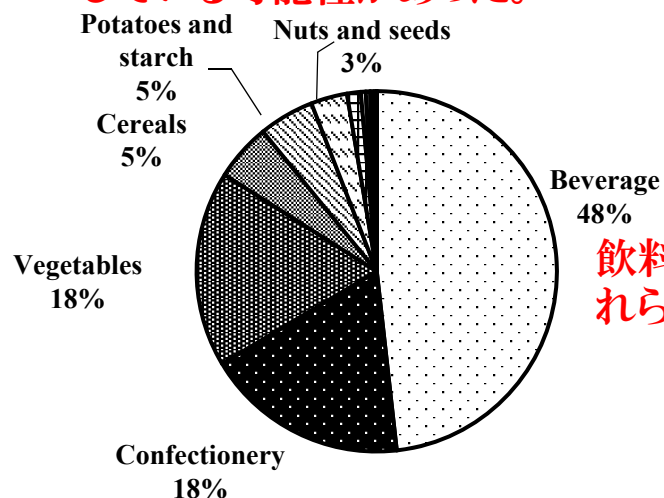


(1)食事調査由来のアクリルアミド推定値の検討—分析値との比較

体重あたりアクリルアミド摂取量(分析値および推定値) n=14

	Acrylamide intake ($\mu\text{g}/\text{body weight (kg)}/\text{day}$)				
	mean		SD	Median	Min. Max.
DM	0.106	$\pm$	0.123	0.066	0.00 0.457
DR	0.233	$\pm$	0.192	0.183	0.064 0.710
FFQ	0.128	$\pm$	0.062	0.112	0.045 0.262

- 推定された摂取量中央値は、食品安全委員会報告書のモンテカルロ法によって推計されたアクリルアミド摂取量中央値の $0.154\mu\text{g}/\text{体重(kg)}/\text{日}$ と同程度であった。
- FFQおよびDRの推定値はDMの値より高く推定されていた。DRでは、摂取量を過大評価している可能性があった。



飲料の寄与が最も高く、次いで菓子類、加熱された野菜類で、これらの食品群で約75%を占めた。

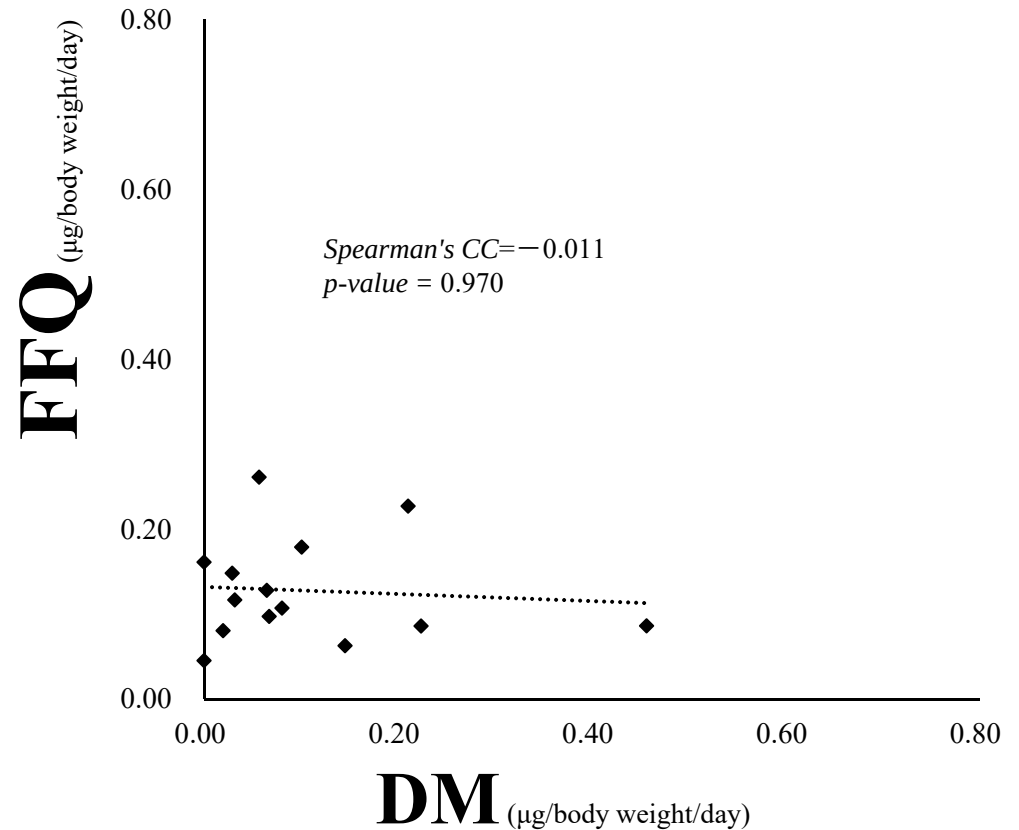
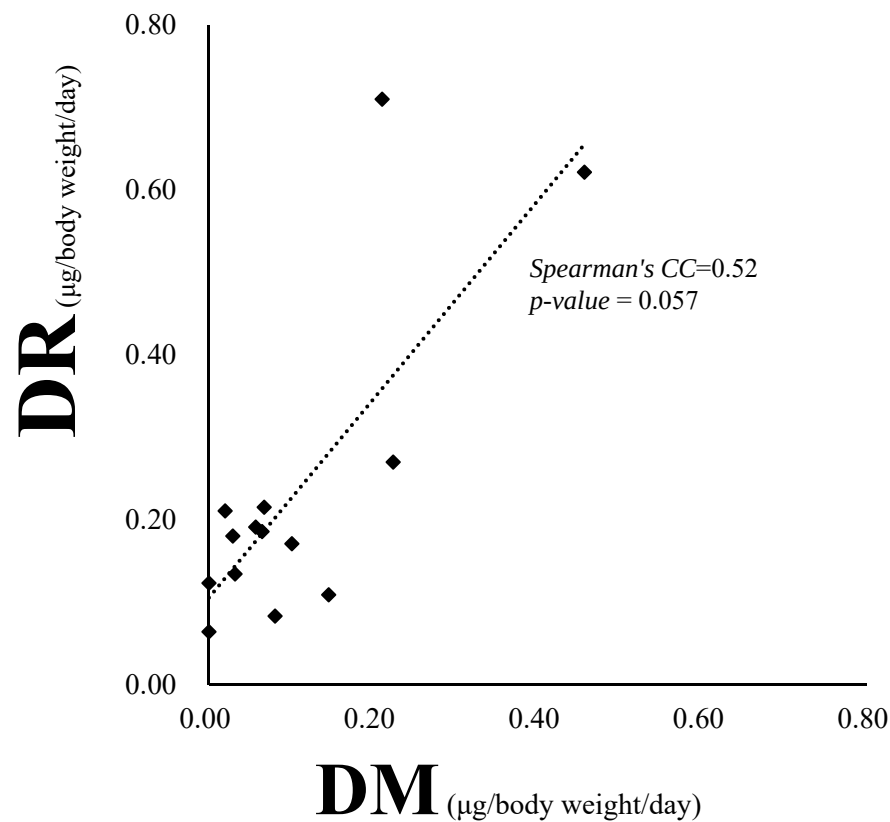
嗜好飲料類: 緑茶類 (19.9%)、コーヒー類 (15.4%)

菓子類 : スナック類 (9.3%)、チョコレート類 (5.7%)

野菜類 : もやし (6.3%)、ピーマン (5.4%)

DR(DR)を用いたアクリルアミド摂取量の寄与食品と割合

(1) 食事調査由来のアクリルアミド推定値の検討—分析値との比較



DM (2日間) 分析値とDR (2日間)、FFQ (過去1年間) による推定値の関連

- 2日間のDR(DMと同日の2日間を反映)から推定したアクリルアミド摂取量は統計学的に有意ではないもののDMと比較的高い相関
- FFQ(長期摂取量を反映)はDMと低い相関

これまでの研究(2)

大規模コホート研究データを用いた食事
由来アクリルアミドばく露量とがん罹患リ
スクとの関連検討

方法

(2)大規模コホート研究データを用いた食事由来アクリルアミドばく露量とがん罹患リスクとの関連検討

1) FFQの妥当性・再現性の検討

- 1995～1998年開始のコホート研究の小集団(10地域からボランティアで参加した約500名を対象とした多目的コホートFFQ妥当性研究)から収集した既存データ
 - ✓ 2回のFFQ(1年間隔)
 - ✓ 計28日間(7日間×4季節)のDR
- (1)のデータベースを用いてアクリルアミド摂取量を算出
- 妥当性:FFQとDRの推定摂取量を比較
- 再現性:2回のFFQの推定摂取量を比較

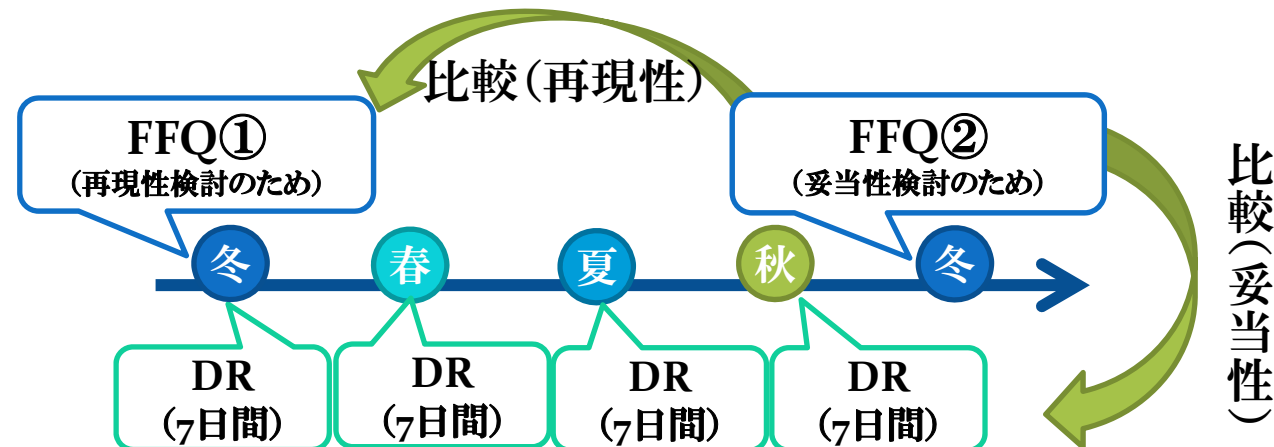


図. 研究の流れ(基本形)

成分表の開発

→既存の文献値等を用い、5訂食品標準成分表掲載の1878食品に対応させた成分値データベース作成

文献名	食品群																		総計
	1群 穀類	2群 いも及び でん粉 類	3群 砂糖及 び甘味 類	4群 豆類	5群 種実類	6群 野菜類	7群 果実類	8群 きのこ類	9群 藻類	10群 魚介類	11群 肉類	12群 卵類	13群 乳類	14群 油脂類	15群 菓子類	16群 嗜好飲料 類	17群 調味料 及び香 辛料類	18群 調理加 工品類	
EU ¹⁾	1 (0.7%)														2 (1.7%)				3 (0.2%)
WHO ²⁾	3 (2.2%)			3 (4.1%)	19 (51.4%)		1 (0.6%)								12 (100%)	3 (5.5%)	1 (1.2%)		42 (2.2%)
FSA ³⁾			16 (69.6%)								27 (11.1%)				3 (2.5%)				46 (2.4%)
農水 ⁴⁾	21 (15.2%)	2 (5.0%)	3 (13.0%)	2 (2.7%)	2 (5.4%)	7 (2.1%)	8 (5.1%)			1 (0.3%)					38 (31.7%)	3 (5.5%)	11 (13.1%)	5 (31.3%)	103 (5.5%)
水上ら ⁵⁾																9 (16.4%)			9 (0.5%)
吉田ら ⁶⁾	16 (11.6%)																		16 (0.9%)
算出	14 (10.1%)		4 (17.4%)	6 (8.2%)			9 (5.7%)								43 (35.8%)				76 (4.0%)
欠損 ⁷⁾	1 (0.7%)			12 (16.4%)		15 (4.6%)	38 (24.2%)	1 (2.8%)	4 (8.5%)	80 (20.6%)	10 (4.1%)	5 (2.50%)	15 (28.8%)		22 (18.3%)	5 (9.1%)	18 (21.4%)	6 (37.5%)	232 (12.4%)
未振り当て	82 (59.4%)	38 (95.0%)		50 (68.5%)	16 (43.2%)	304 (93.3%)	101 (64.3%)	35 (97.2%)	43 (91.5%)	307 (79.1%)	207 (84.8%)	15 (75.0%)	37 (71.2%)	22 (100.0%)		35 (63.6%)	54 (64.3%)	5 (31.3%)	1351 (71.9%)
総計	138 (100.0%)	40 (100.0%)	23 (100.0%)	73 (100.0%)	37 (100.0%)	326 (100.0%)	157 (100.0%)	36 (100.0%)	47 (100.0%)	388 (100.0%)	244 (100.0%)	20 (100.0%)	52 (100.0%)	22 (100.0%)	120 (100.0%)	55 (100.0%)	84 (100.0%)	16 (100.0%)	1878 (100.0%)

1) Summary of the database content: selected food matrices Status June 2006 2) WHO 専門家会合報告書等 H14 3) ANALYSIS OF TOTAL DET STUDY SAMPLES FOR ACRYLAMIDE Jan 2005
4) 農林水産省による食品中のアクリルアミド含有実態調査(H16～25) 5) Mizukami et al J. Agric. Food Chem. 2006 6) 吉田ら 日本食品化学工学会誌 7) 本研究においてAA含有量の値をあてることが出来なかったが、アクリルアミドが含まれている可能性のある食品。

食物摂取頻度調査票からの摂取量推定方法の開発

●FFQからアクリルアミド摂取量を推定する方法

アクリルアミド成分値のリスト(右表)

FFQの食品リストの約18%を占める

加熱調理の影響を考慮する方法

①FFQから推定した生の摂取量に、

DRから求めた摂取割合を掛ける

対象…野菜類(素揚げ・炒め)

パン(そのまま・トースト)

ごはん(炊飯米・チャーハン)

例)たまねぎ(下炒め)のAA摂取量

= 生たまねぎ摂取量 × DRから求めた下炒めの摂取割合 × 下炒めのAA濃度

②質問項目を用いる

対象…フライころも

食品名	mg/kg	食品名	mg/kg
ごはん	0.001	コーヒー	0.016
みそ汁	0.000	缶コーヒー	0.009
ビール	0.002	スープ	0.002
ちくわ	0.005	かぼちゃ(素揚げ・炒め)	0.016
パン	0.003	キャベツ(素揚げ・炒め)	0.011
もち	0.001	ピーマン(素揚げ・炒め)	0.082
和菓子	0.006	ブロッコリー(素揚げ・炒め)	0.017
ケーキ	0.027	もやし(素揚げ・炒め)	0.078
ビスケット	0.275	さやいんげん(素揚げ・炒め)	0.012
チョコレート	0.123	たまねぎ(素揚げ・炒め)	0.019
ピーナッツ	0.075	たまねぎ(下炒め)	0.014
油揚げ	0.005	サツマイモ(素揚げ)	0.007
せん茶	0.001	ジャガイモ(素揚げ)	0.380
番茶	0.005	ジャガイモ(炒め)	0.319
ウーロン茶	0.002	ジャガイモ(下炒め)	0.005
紅茶	0.000	フライ衣	0.015

油をつかった「あげ物(フライ・てんぷらなど)」は、どれくらいの頻度で食べますか？

☐ ほとんど食べない
 ☐ 月に1～3回
 ☐ 週に1～2回
 ☐ 週に3～4回
 ☐ 週に5～6回
 ☐ 毎日食べる

食物摂取頻度調査票からの摂取量推定方法の開発

対象：1998年に資料収集した多目的コホートFFQ妥当性研究対象者

FFQ食品項目に相当する食品の調理法割合

(28日食事記録から算出した食品重量ベース平均値、%)

	茹で、煮る	素揚げ	衣揚げ	炒め	焼き	蒸し	生、非加熱	分類不可
じゃがいも	83.6	3.9	2.8	2.3	2.2	0.1	3.0	2.1
たまねぎ	56.9	0.8	8.4	16.8	7.7	0.1	7.9	1.3
もやし	42.5	0.2	1.3	36.6	3.9	0.0	11.9	3.7
ピーマン	27.3	0.6	7.5	45.5	7.5	0.0	7.5	4.1
かぼちゃ	80.5	0.4	6.1	1.1	0.8	0.5	4.6	6.0
キャベツ	33.7	0.2	5.1	27.2	8.5	0.1	20.2	4.9
さやいんげん	59.9	2.3	7.3	19.1	3.9	0.0	5.7	1.7
ブロッコリー	81.1	0.0	2.8	10.1	4.1	0.0	1.7	0.1

素揚げ、衣揚げ、炒めによって、アクリルアミドが生成されるため、FFQの計算において、野菜の調理法摂取量の推定に反映させた(=上記割合から、食品毎に荷重平均成分表を作成)

(2)大規模コホート研究データを用いた食事由来アクリルアミドばく露量とがん罹患リスクとの関連検討

FFQおよびDRから推定したアクリルアミド摂取量と、FFQの妥当性・再現性

	DR		FFQ		% *	妥当性 ^a	再現性 ^b
	平均	標準 偏差	平均	標準 偏差		エネルギー 調整後	エネルギー 調整後
コホート I							
体重あたり粗アクリルアミド摂取量(μg/体重kg/day)							
男性 (n=102)	0.10	± 0.06	0.11	± 0.07	5	0.48	0.62
女性 (n=113)	0.13	± 0.08	0.14	± 0.09	5	0.42	0.56
合計 (n=215)	0.12	± 0.07	0.12	± 0.08	2	－	－
コホート II							
体重あたり粗アクリルアミド摂取量(μg/体重kg/day)							
男性 (n=174)	0.12	± 0.06	0.11	± 0.06	－7	0.37	0.61
女性 (n=176)	0.13	± 0.06	0.14	± 0.06	5	0.34	0.58
合計 (n=350)	0.12	± 0.06	0.12	± 0.06	3	－	－

DR, 食事記録; FFQ, 食物摂取頻度調査票.

* パーセント差(%): $(\text{FFQ} - \text{DR}) / \text{DR} \times 100$.

^a DRとFFQのスピアマンの順位相関係数.

^b 2回のFFQのスピアマンの順位相関係数.

- FFQによって推定された摂取量を用いて、摂取量の順位づけをすることが可能と考えられた。

考察

■ DRによる体重kgあたりの平均摂取量の比較

- ・ 食品安全委員会による推定値と同程度であった。
- ・ 欧米と比較すると、アクリルアミド摂取量は半分以下だった。

本研究	食品安全委員会 報告書の推定値 ^a	オランダ人 ^b
0.12 (SD, 0.07)	0.16	0.45 (SD, 0.49)

^a 2016年4月食品安全委員会評価書「加熱時に生じるアクリルアミド」、平成24年国民健康・栄養調査における24,293名のデータを用いて、モンテカルロシミュレーションによって推計された結果。

^b Konings EJ. et al., Eur J Clin Nutr. 2010;64:534-540.

■ FFQによるアクリルアミド摂取量推定の妥当性

- ・ ヨーロッパのEPIC研究では、DRとFFQの相関係数が0.35だった。
(Ferrari P. et al., Eur J Nutr. 2013;52:1503-1512.)

本研究の相関係数は0.34～0.47であり、κ係数も高かった。

FFQによるアクリルアミド摂取量推定の妥当性が確認できた。

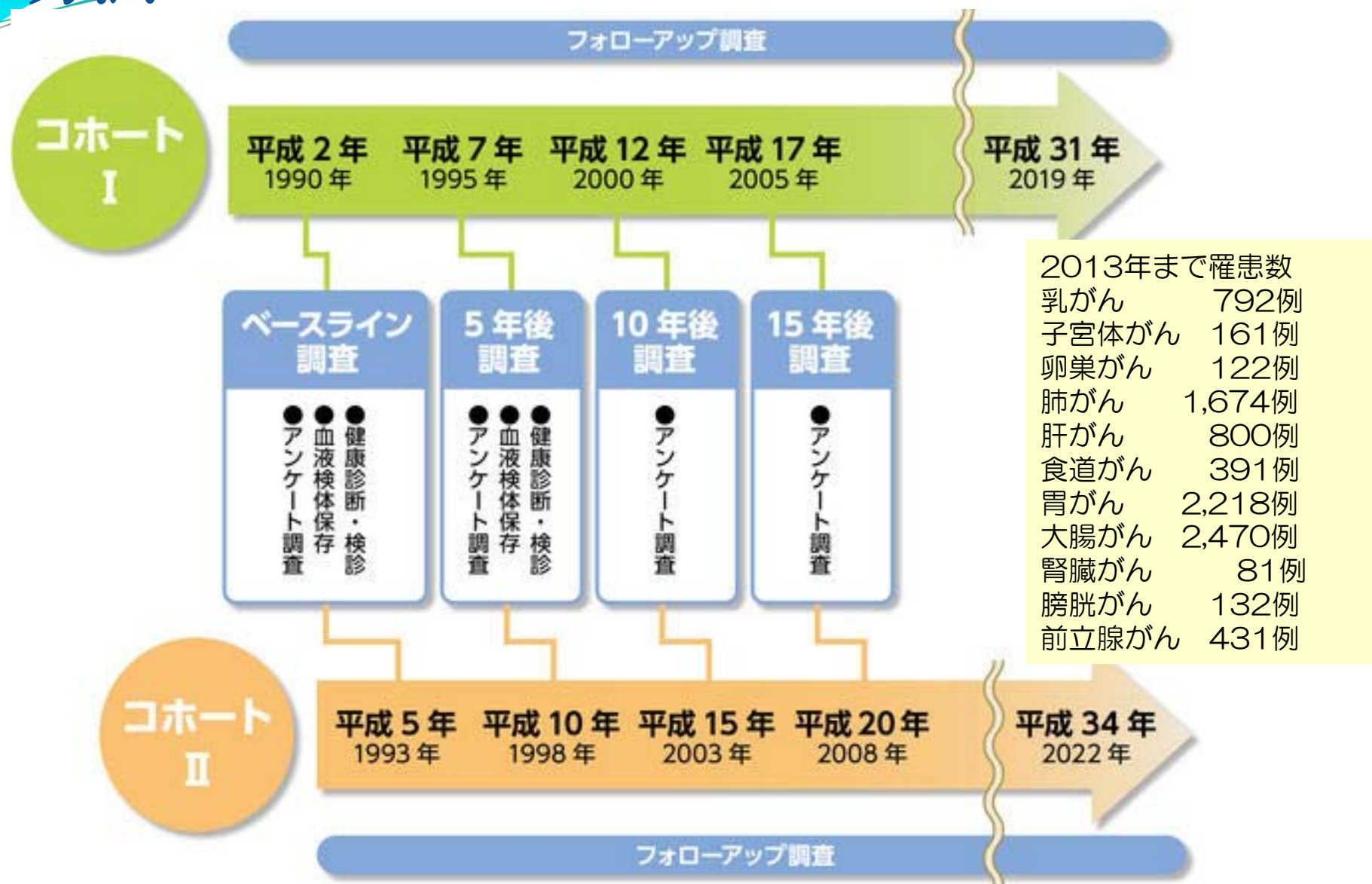
(2)大規模コホート研究データを用いた食事由来アクリルアミドばく露量とがん罹患リスクとの関連検討

2) FFQとがん罹患リスクとの関連検討

【研究内容・方法】

- 対象者:多目的コホート研究*対象者男女各4~5万人(がん種により異なる)
*多目的コホートに基づくがん予防など健康の維持・増進に役立つエビデンスの構築に関する研究
- 1995~1998年に実施したFFQ(138食品項目を含む)を用いたアクリルアミド個人別摂取量
- その後2013年まで(約15年)の部位別がん(乳、肺、肝臓、子宮体、卵巣、消化器系他)罹患率算出
- 解析
 - 推定摂取量を三分位に分けた最低摂取量群を比較基準として、摂取量が高いグループのリスクをCox比例ハザードモデルを用いて算出(喫煙、飲酒、コーヒー摂取量などによる層別および多変量解析)
 - 寄与食品の算出

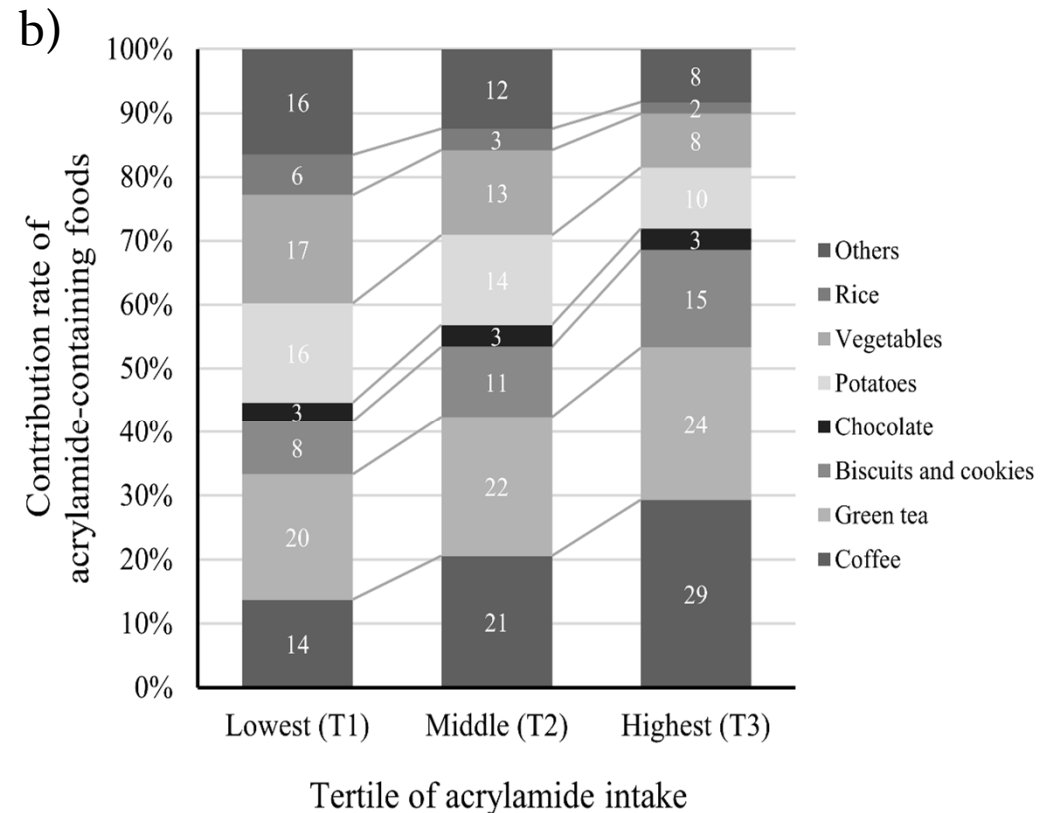
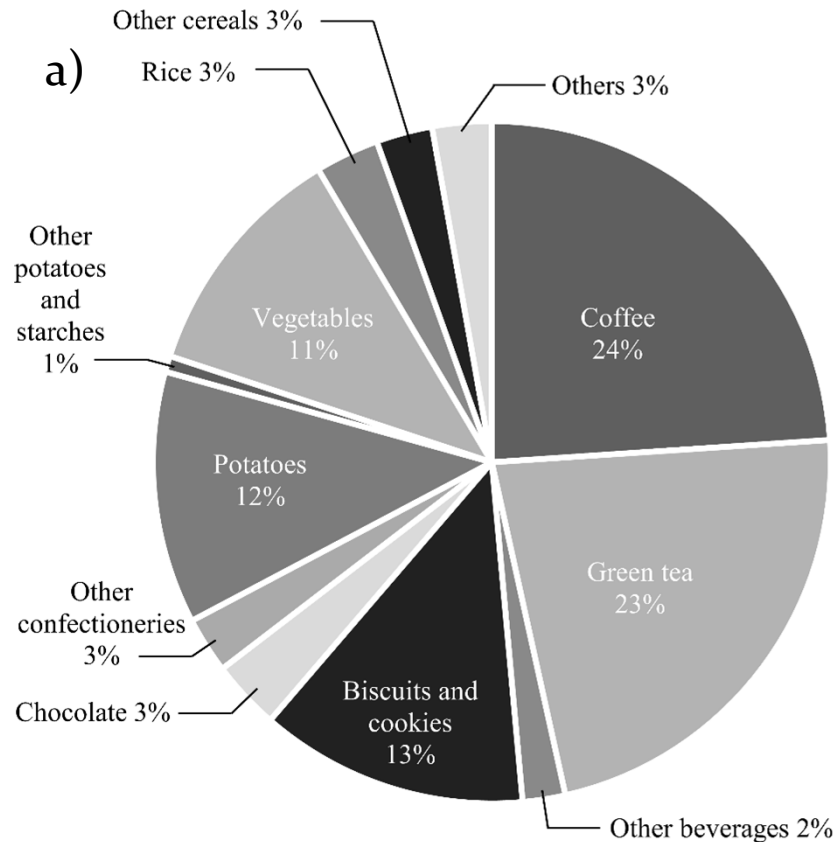
方法



多目的コホート研究(JPHC:Japan Public Health Center-based Prospective Study)
ウェブページ <https://epi.ncc.go.jp/jphc/728/3354.html>

(2)大規模コホート研究データを用いた食事由来アクリルアミドばく露量とがん罹患リスクとの関連検討

【研究成果】



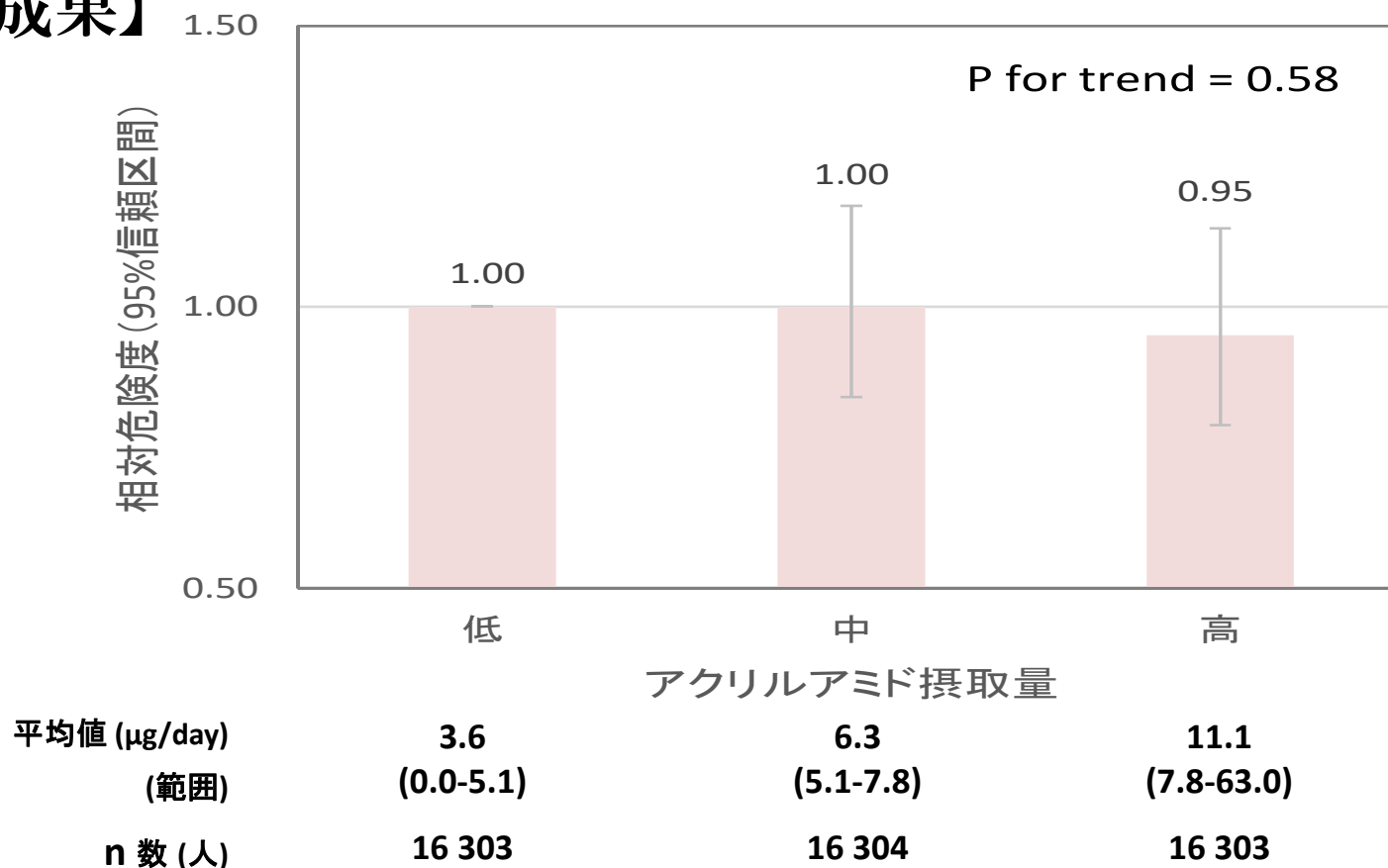
FFQを用いて推定したアクリルアミド摂取量に寄与する食品とその寄与割合

a)集団全体、b)摂取量による三分位群別

- 大規模コホート集団での寄与食品はコーヒーや緑茶など、飲料が約50%を占めた

(2)大規模コホート研究データを用いた食事由来アクリルアミドばく露量とがん罹患リスクとの関連検討

【研究成果】



年齢、地域、BMI、乳がん家族歴、初潮年齢、初産年齢、閉経状況・年齢、出産回数、ホルモン療法有無、喫煙、飲酒で調整

アクリルアミド摂取量と乳がんリスクの関連(乳がん 792例)

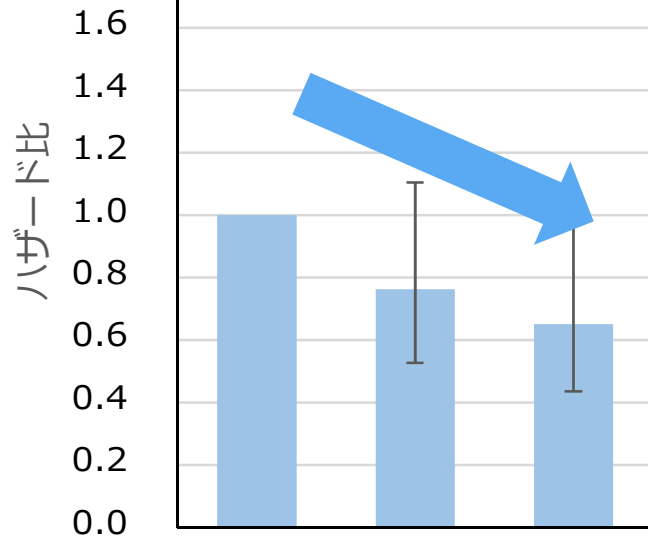
- アクリルアミド摂取量による乳がん罹患のリスク増加は認められなかった。

(2)大規模コホート研究データを用いた食事由来アクリルアミドばく露量とがん罹患リスクとの関連検討

全対象者

コーヒー
調整前

傾向性 $p=0.03$

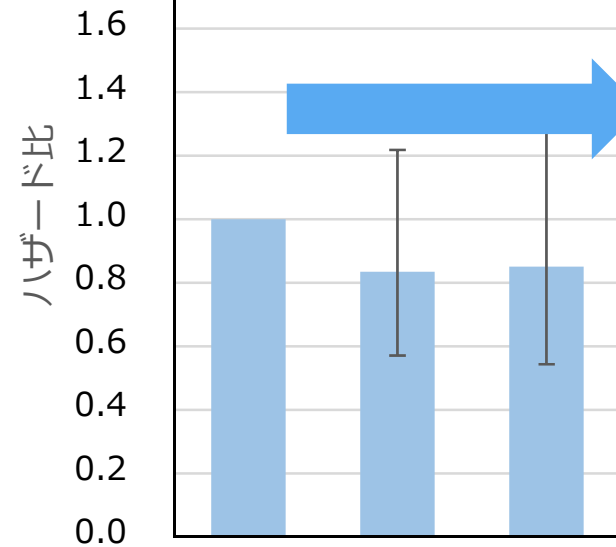


	T1	T2	T3
平均値 (μg/day)	3.7	6.4	11.1
(範囲)	(0.0-5.1)	(5.1-7.9)	(7.9-59.0)
n 数 (人)	15 728	15 729	15 728

全対象者

コーヒー
調整後

傾向性 $p=0.43$



	T1	T2	T3
平均値 (μg/day)	3.7	6.4	11.1
(範囲)	(0.0-5.1)	(5.1-7.9)	(7.9-59.0)
n 数 (人)	15 728	15 729	15 728

アクリルアミド摂取量と子宮体がんリスクの関連(子宮体がん 161例)

- アクリルアミド摂取量による子宮体がん罹患のリスクが減少したが、コーヒー摂取量で調整すると有意な負の関連はみられなくなった

これまでの研究(3) 生体指標を用いたアクリルアミドの 長期ばく露評価と摂取量との関連

方法

(3)生体指標を用いたアクリルアミドの長期ばく露評価と 摂取量との関連（河原班との共同研究）

1) 血液および尿検体の収集

2) FFQの収集

- 対象者：茨城県つくば市、東京都町田市、神奈川県相模原市とこれらの周辺地域に在住の約119名(20～60歳代、男48名、女71名)
- 2015～2016年に陰膳の収集(食品健康影響評価技術研究河原班と共同実施)
- 生体試料の収集
 - 血液：食事調査実施から3日～3ヶ月の期間(若干名最長5ヶ月)に採血
(各1ml、赤血球2本、血漿4本、buffy coat1本、血清3本)
 - 尿：採血調査当日の早朝尿を自宅で採取(4ml×1本)
(2015年度対象者は、血液一般検査項目の結果返却時に依頼し、調査日を調整)
- FFQ (多目的コホート138項目)

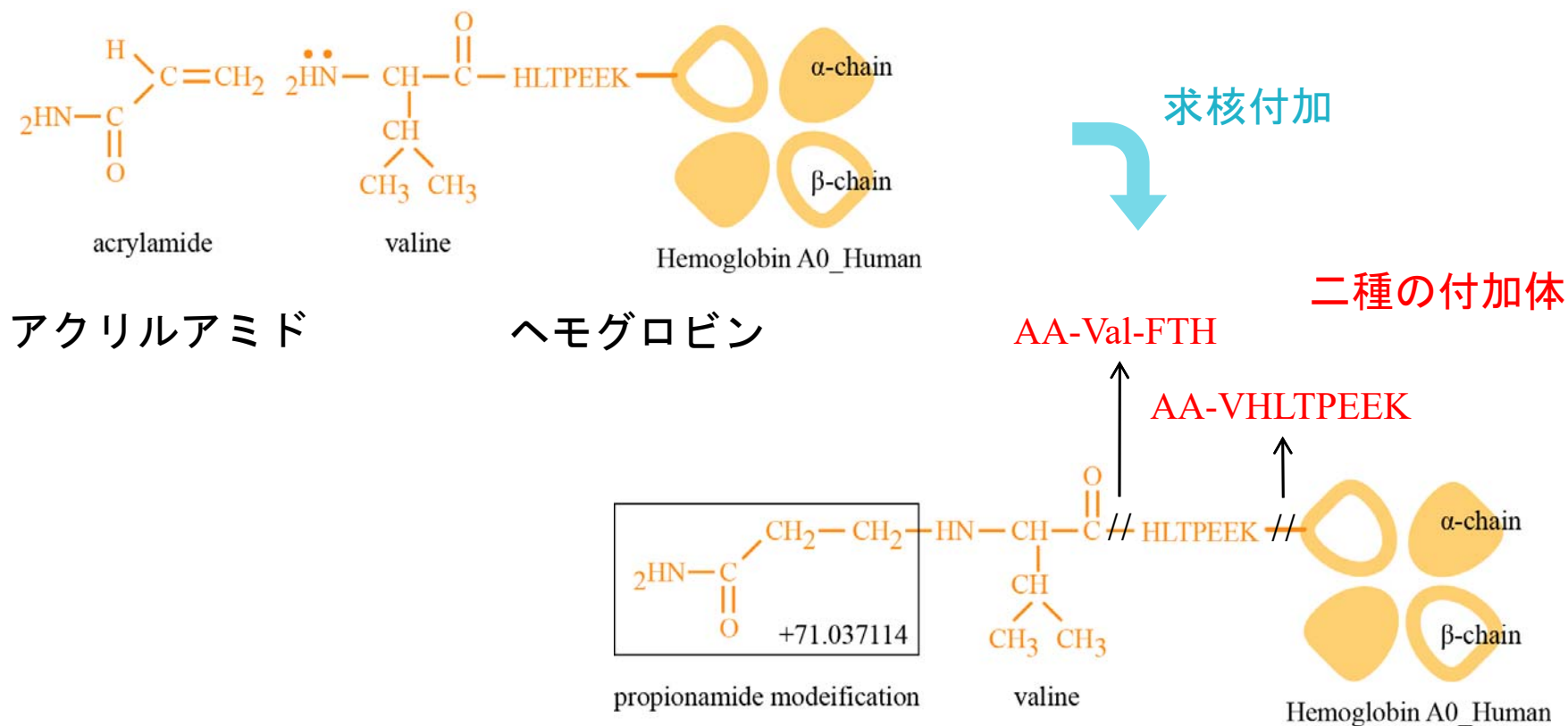
血液・尿検体およびFFQの性・年齢階級別回収者数

年齢区分	人数（人）					
	男性			女性		
	血液	尿	FFQ	血液	尿	FFQ
20-29歳	10	9	10	13	10	13
30-39歳	8	7	8	12	12	12
40-49歳	8	6	9	15	11	16
50-59歳	8	8	8	14	13	14
60歳以上	9	9	10	5	5	6
合計	43	39	45	59	51	61

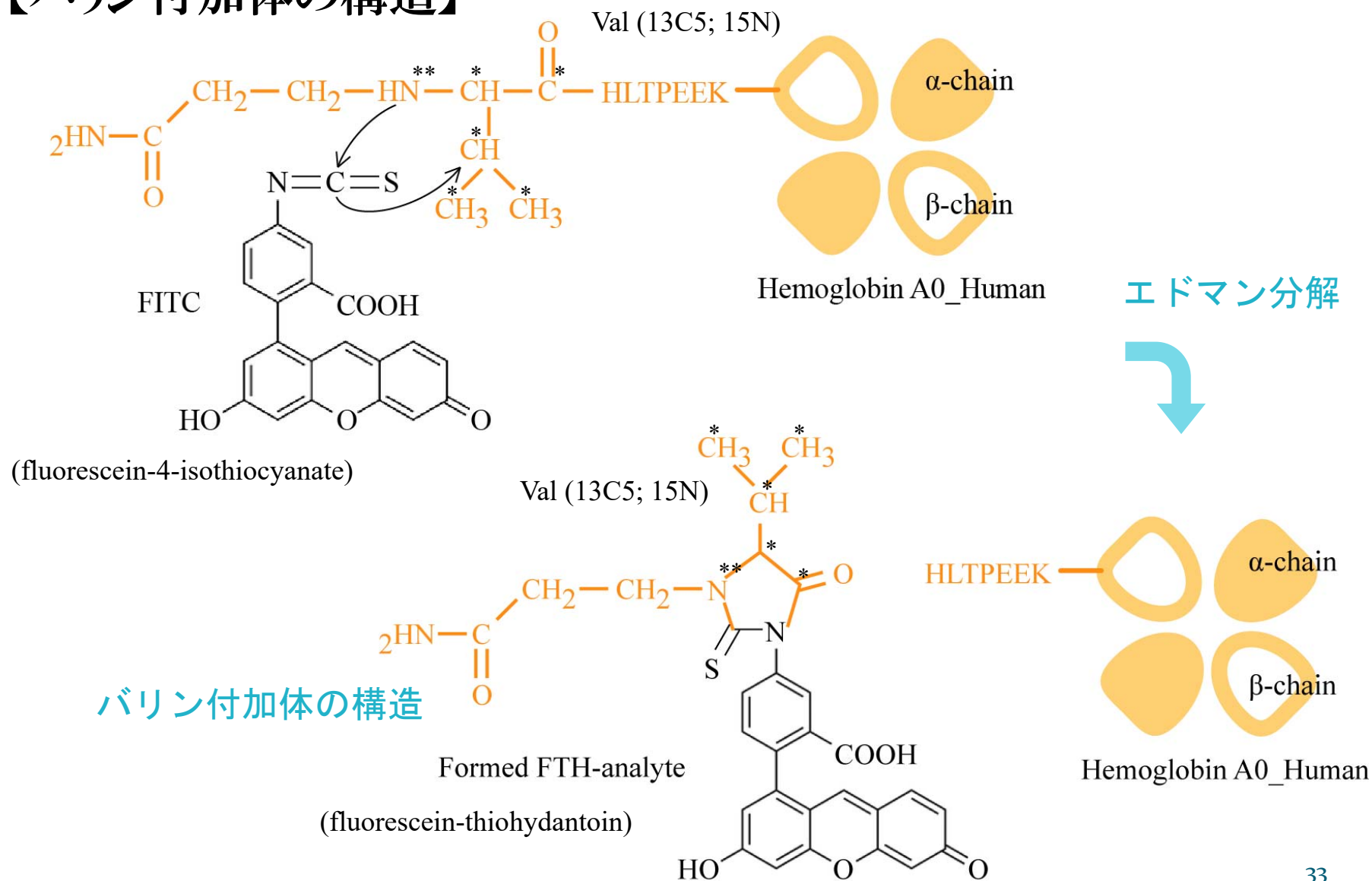
- 血液検体回収率85.7%、尿検体回収率75.6%
- FFQ回答率89.1%

(3) 生体指標を用いたアクリルアミドの長期ばく露評価と 摂取量との関連（河原班との共同研究）

3) アクリルアミド-ヘモグロビン付加体を用いた長期ばく露の評価 【測定対象物】

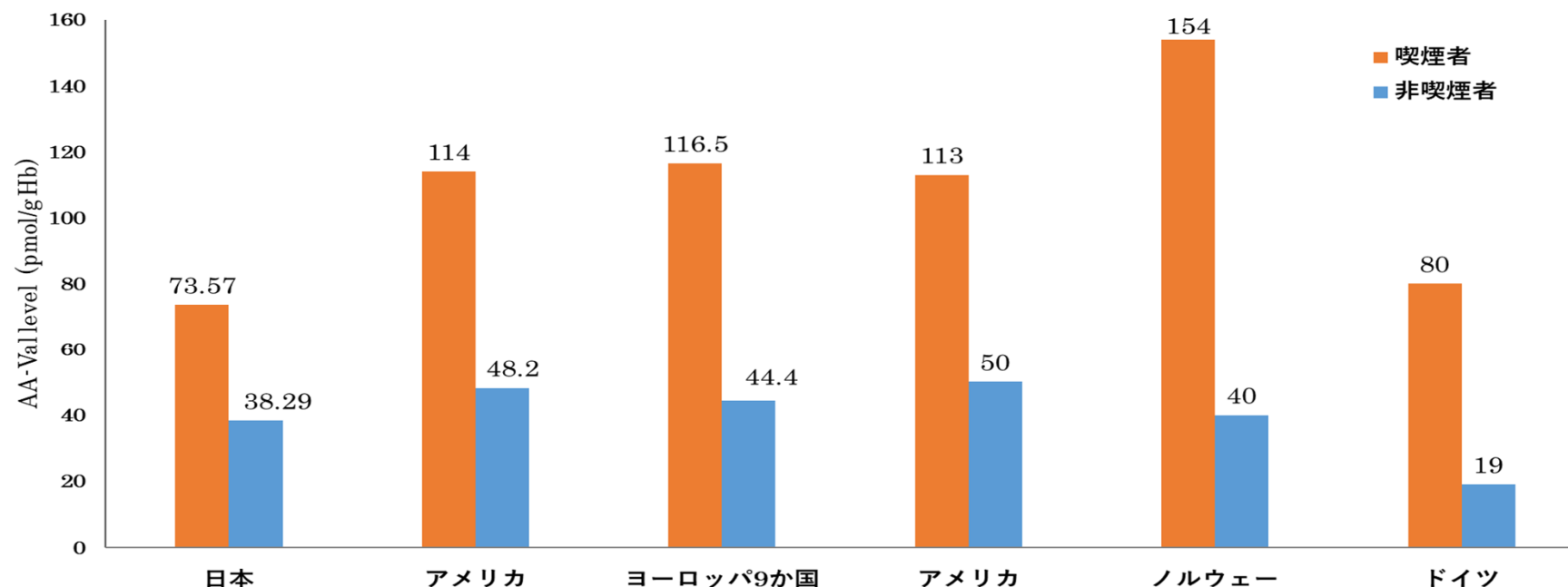


【バリン付加体の構造】



【バリン付加体の定量結果と過去の報告との比較】

	AA-Val level (pmol/g Hb)						
	平均値	標準偏差	最小値	25パーセンタイル	中央値	75パーセンタイル	最大値
男女 (n=102)	45.55	± 34.16	11.91	25.53	35.69	53.05	249.5
男性 (n=43)	44.86	± 31.54	11.91	22.65	33.96	57.27	146.0
女性 (n=59)	46.06	± 36.20	15.35	27.00	39.21	50.89	249.5
非喫煙者 (n=79)	38.29	± 29.14	11.91	24.15	32.57	44.23	249.5
喫煙者 (n=21)	73.57	± 38.16	13.76	51.80	68.29	94.42	150.2



*算術平均値
**幾何平均値

(n=21, 79)

(n=1067, 2987)

(n=255, 255)

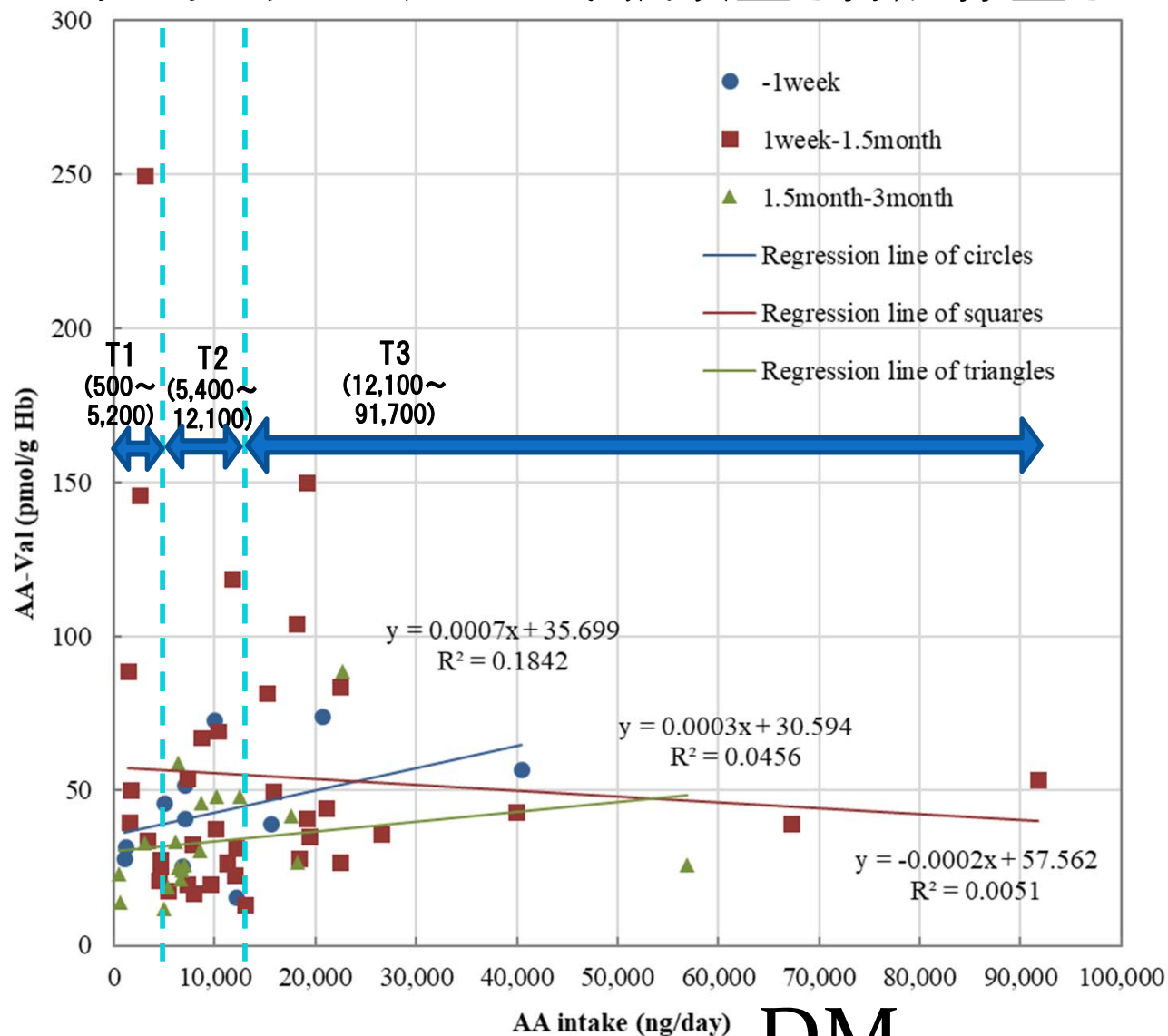
(n=1316, 5686)

(n=6, 43)

(n=16, 13)

【DMによる一日当たりアクリルアミド摂取量と付加体量との関係】

付
加
体
量



DM

(3)生体指標を用いたアクリルアミドの長期ばく露評価と 摂取量との関連（河原班との共同研究）

4) その他のばく露指標の利用に関する探索的検討 【付加体に関する過去の文献調査】

Title	Quantitative Target	Preprocessing and Quantitative Equipment
Alcohol influence on acrylamide to glycidamide metabolism assessed with hemoglobin-adducts and questionnaire data	Hb adducts to N-terminal valine	GC-MS
A new modified Edman procedure for analysis of N-terminal valine adducts in hemoglobin by LC-MS/MS	AA-Val-FTH, d3-AA-Val-FTH, AA-d7-Val-FTH, GA-Val-FTH, d3-GA-Val-FTH, GA-d7-Val-FTH, EO-Val-FTH, EO-d7-Val-FTH	Edman degradation, N-alkyl Edman method LC-MS
Monoclonal antibody development for acrylamide-adducted human hemoglobin; A biomarker of dietary acrylamide exposure	Hb adducts to N-terminal valine	Edman degradation, N-alkyl Edman method LC-MS
Relationships between biomarkers of exposure and toxicokinetics in Fischer 344 rats and B6C3F1 mice administered single doses of acrylamide and glycidamide and multiple doses of acrylamide	C5-AA-Val-PFPTH, C5-GA-Val-PFPTH	Edman degradation, N-alkyl Edman method LC-MS
Hemoglobin adducts from glycidamide: acetonization of hydrophilic groups for reproducible gas chromatography/tandem mass spectrometric analysis	GA-d7Val-PFPTH	Edman degradation, N-alkyl Edman method GC-MS
Laboratory Procedure Manual (CDC)	AA-VHLTPEEK, GA-VHLTPEEK, Isotope labeled AA-Val(13C5 15N)-HLTPEEK, GA-Val(13C5 15N)-HLTPEEK	LC-MS/MS
Analysis of hemoglobin adducts	AA-Val-PTH, GA-Val-PTH	Edman degradation, N-alkyl Edman method LC-MS
Hemoglobin adducts and micronucleus frequencies in mouse and rat after acrylamide or N-methylolacrylamide treatment	N-(2-carbamoyl-ethyl)[2H7]valine-PFPTH for AA-Val adducts, N-(2-carbamoyl-2-hydroxyethyl)[2H7]valine-PFPTH for GA-Val adducts	Edman degradation, N-alkyl Edman method GC-MS
Differences in hemoglobin adduct levels	AA-Val-PFPTH	GC-MS
Simultaneous quantification of hemoglobin adducts	Hb adducts to N-terminal valine	GC-MS

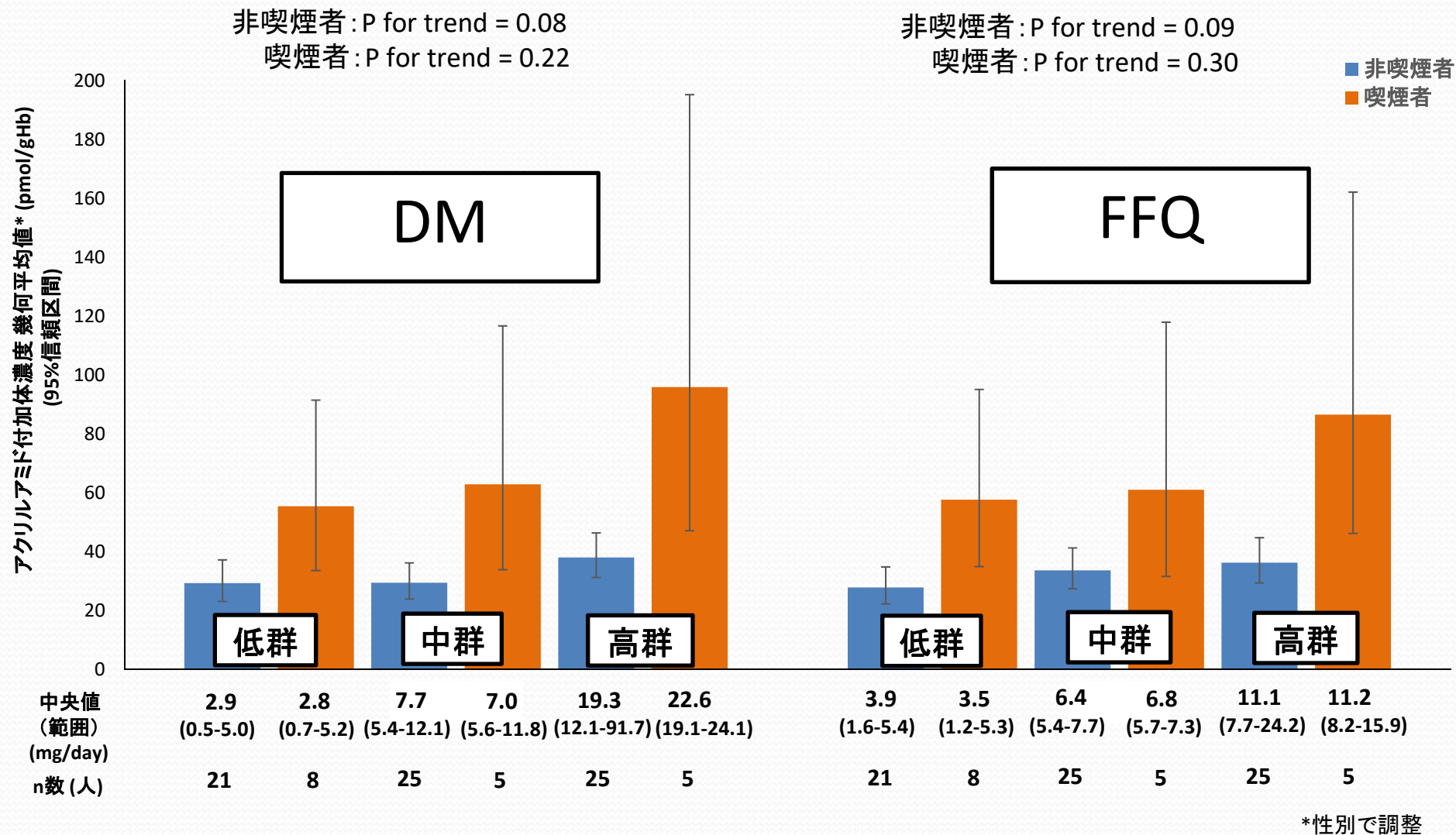
(3)生体指標を用いたアクリルアミドの長期ばく露評価と 摂取量との関連（河原班との共同研究）

5) DMによる分析値およびDRと、生体指標との関連検討

6) FFQを用いた長期間の摂取量推定と、生体指標との関連検討

【研究内容・方法】

- DM分析値とアクリルアミド-ヘモグロビン付加体を比較
- FFQからの摂取量推定：
 - 河原班共同実施の陰膳を伴うDRを用いて、家庭での加熱調理についての情報を調理コードとして調理法ごとに整理
- アクリルアミド-ヘモグロビン付加体測定値と、FFQから推定される長期間の個人別摂取量推定値を比較



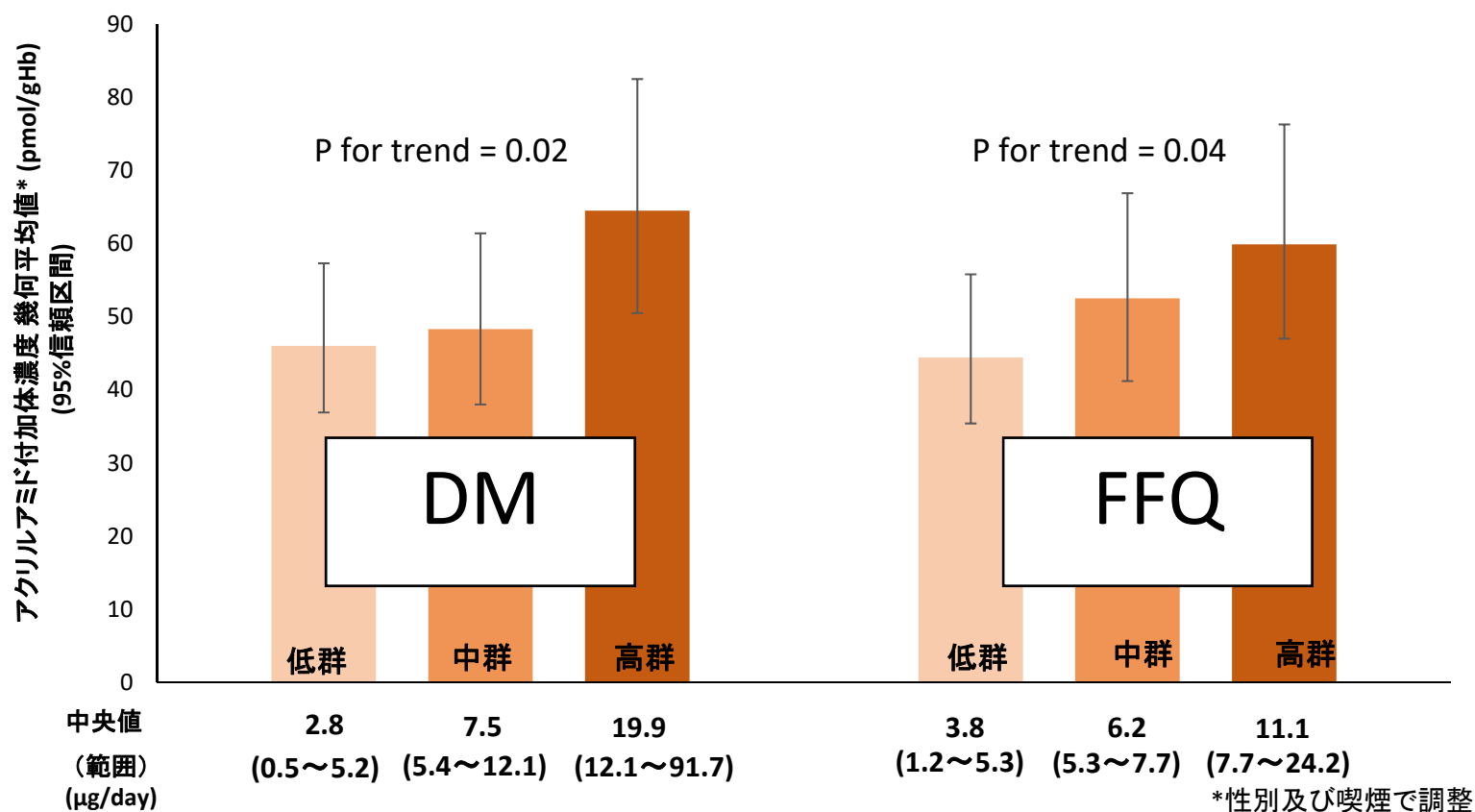
喫煙層別摂取量の三分位群別アクリルアミド-ヘモグロビン付加体濃度(pmol/gHb)

食事摂取量によるアクリルアミド-ヘモグロビン付加体の影響は、喫煙に比べて小さい。

→他のばく露要因？食事のばく露評価の希薄化も影響？

【結果】

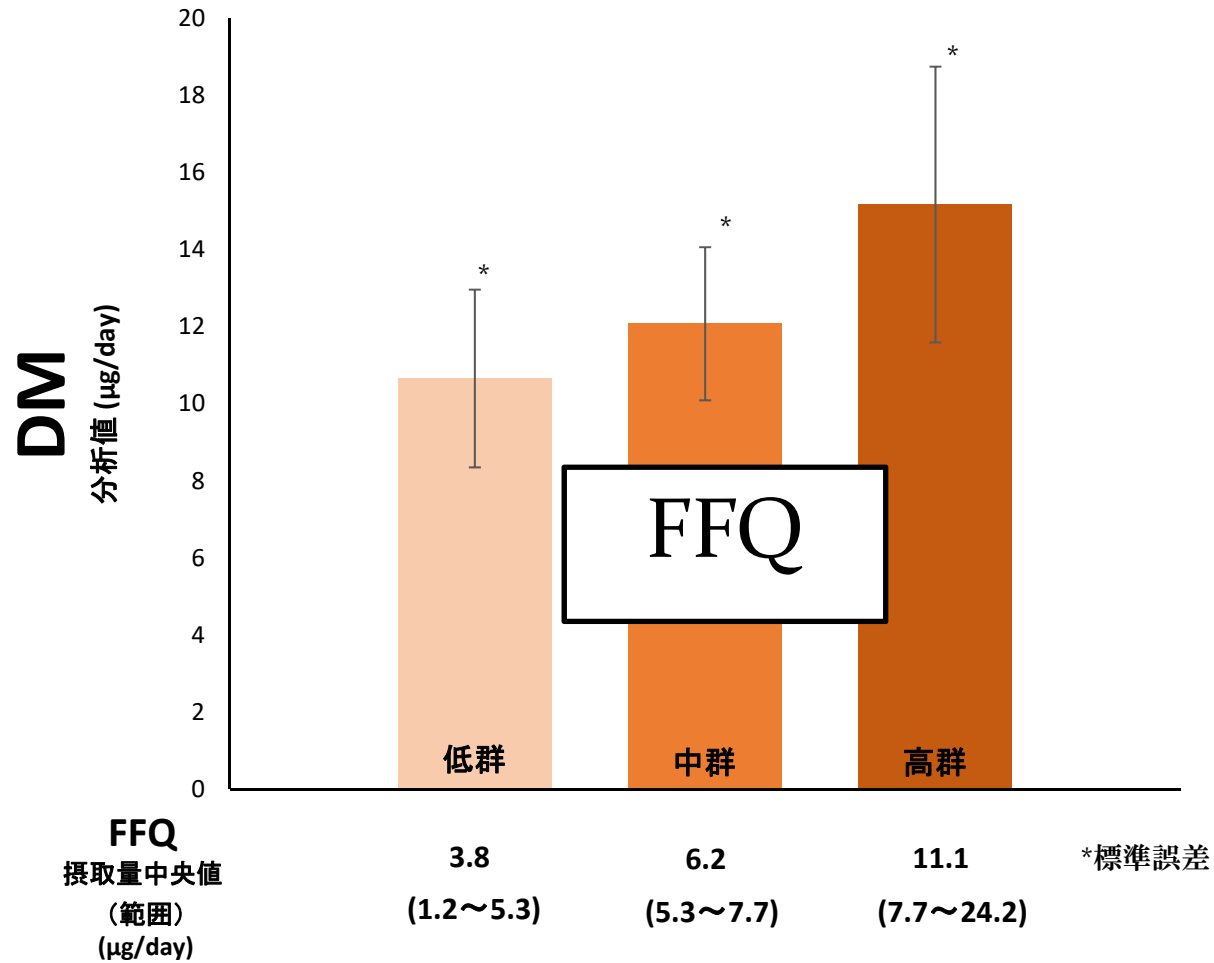
摂取量推定値の三分位群別アクリルアミド-ヘモグロビン付加体濃度(pmol/gHb)



- 推定摂取量 (DMおよびFFQ) とアクリルアミド-ヘモグロビン付加体濃度の間に
連が見られ、アクリルアミド-ヘモグロビン付加体濃度は摂取量を反映する生体指
標となる可能性が示唆された。

【結果】

FFQによる摂取量推定値の三分位群別DM分析値平均値($\mu\text{g/day}$)



これまでの研究成果、考察

1. アクリルアミドの含有量データベースを作成し、2日間DR(短期間の摂取量を把握する方法)を用いて摂取量を推定し、同日のDMサンプルの分析値と比較。

→含有量データベースとFFQを用いて、個人別摂取量の定量的把握、集団内の順位付けが可能であった。

2. FFQ(含有量データベースを用いて長期間の摂取量を把握する方法)を用いて推定されたアクリルアミド摂取量を、28日間DRと比較。

→FFQによる個人摂取量推定には、一定レベルの妥当性、再現性があった。

これまでの研究成果、考察

3. 大規模なコホート集団においてFFQによってアクリルアミド摂取量を推定し、約15年追跡後の部位別がん罹患との関連を解析したところ、乳がん、卵巣がんなどでリスク増加は認められなかった。また、子宮がんなどでは、寄与食品であるコーヒーの予防的作用によって、見かけ上リスクが下がるという結果になった。

→日本人においても、主要部位別に見た場合のがん罹患リスクの増加は認められなかった。

4. アクリルアミドの生体指標として、赤血球中のアクリルアミド-ヘモグロビン付加体を疫学研究において国際標準的に用いられている方法で測定し、他の食事調査法との比較を行った。

→ヘモグロビン付加体濃度は、非喫煙者より喫煙者で高かった。欧米の測定値とほぼ同様であった。

研究全体の成果、考察

- 研究の限界
 - 食事調査(DMやDR、FFQ)では生体内におけるアクリルアミドの代謝の個人差については考慮されない
 - 異なる構成のFFQによって推定された摂取量との絶対値の直接比較が難しい(例:国外のFFQ)
 - FFQの推定誤差によってがんのリスクが希薄化、過小評価されている可能性
- 今後の研究課題
 - ① 本研究で収集された血液サンプルなど生体試料を活用したアクリルアミドのばく露評価
 - ② ばく露の個人間、個人内変動(食事調査や生体指標)を検討
 - ③ コホート内症例対照研究など、食事調査の測定誤差の影響を受けないばく露評価法による検討

今後の研究課題①

コホート内症例対照研究の検討に最適な、血中AA-Hb付加体及びアクリルアミド、グリンドアミドの長期的・累積的な曝露指標としての有用性検討 対象：約100例（2015～6年収集）

②保存血液（赤血球、**血漿**）

血中AA濃度測定

血中AA付加体測定値（H29中完了）

血中グリンドアミド付加体測定

代謝を反映した指標？

任意1日を反映

①陰膳法
測定値データ

比較（H29までの課題）

比較（H29までの課題）

過去1年を反映

③FFQ
摂取量推定値データ

短期的指標

長期的指標

FFQ：食物摂取頻度調査法
AA：アクリルアミド

今後の研究課題②

曝露マーカーを用いたアクリルアミド曝露量推定の妥当性検討

対象：約500例（1995～98年に収集）、約250例（2012～13年に収集）→うち100例程度

①保存検体（赤血球、血清、尿など）

各対象者×
DRと同じ時期の2～4季節

曝露マーカーの測定

(1) 曝露の個人内変動

- ・生体指標個人内（季節間）変動
- ・DRを用いた推定摂取量の日間変動
- ・喫煙歴などの交絡因子による差異等

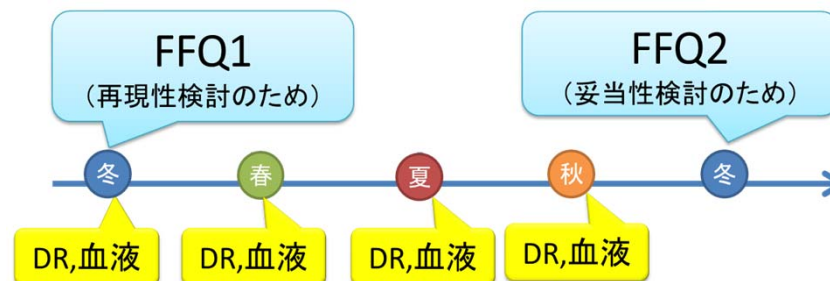
②DR 摂取量

(2) FFQの妥当性検討

FFQ推定誤差の影響を受けない

③FFQ 摂取量

FFQ妥当性研究 研究の流れ（基本形）



FFQ:食物摂取頻度調査法
DR:秤量法食事記録

アクリルアミドの個人内・個人間変動(食事調査)の検討

【研究内容・方法】

- 次世代多目的コホート研究の小集団から収集した既存データ(2012～13年実施)
- 対象者:秋田県横手地域、茨城県筑西地域、長野県佐久地域、新潟県村上・魚沼地域に在住の240名(40～74歳代)
- 秤量法食事記録12日間(3日間×4季節)から個人別一日アクリルアミド摂取量を推定し、個人内・個人間変動を検討。

【結果】

栄養素	個人内 変動係数(%)	個人間 変動係数(%)	習慣的摂取量推定に必要な 調査日数(日)	
			10%誤差 ^a	20%誤差 ^b
アクリルアミド	89.8	45.1	310	77
【参考】 エネルギー	18.7	21.6	13	3
たんぱく質	23.8	22.2	22	5
脂質	34.1	25.4	45	11

a,b)栄養素摂取量の平均値の95%が個人の平均摂取量10%(a),20%(b)の誤差範囲に入るために必要な食事調査の日数

アクリルアミド推定値は個人内変動が大きく、秤量法や陰膳法を用いて習慣的摂取量を推定するには調査日数が長く必要である。

アクリルアミド摂取における個人間変動のばらつきを予測する食品

食品名	偏寄与率	累積 偏寄与率	アクリルアミド 総摂取量の 寄与割合(%)	アクリルアミド 総摂取量 寄与割合の 順位
1 コーヒー・ココア類	0.3359	0.3359	24.8	1
2 じゃがいも	0.2113	0.5472	6.9	3
3 緑茶類	0.1558	0.7030	11.7	2
4 さつまいも	0.0970	0.8000	3.6	8
5 ビスケット、クッキー	0.0595	0.8595	5.0	5
6 スナック類 (ポテトチップスなど)	0.0347	0.8942	2.4	11
7 和干菓子 (かりんとう、せんべいなど)	0.0383	0.9325	5.8	4
8 もやし	0.0167	0.9492	4.3	6
9 チョコレート類	0.0098	0.9590	3.7	7
10 さやえんどう	0.0087	0.9677	0.8	23

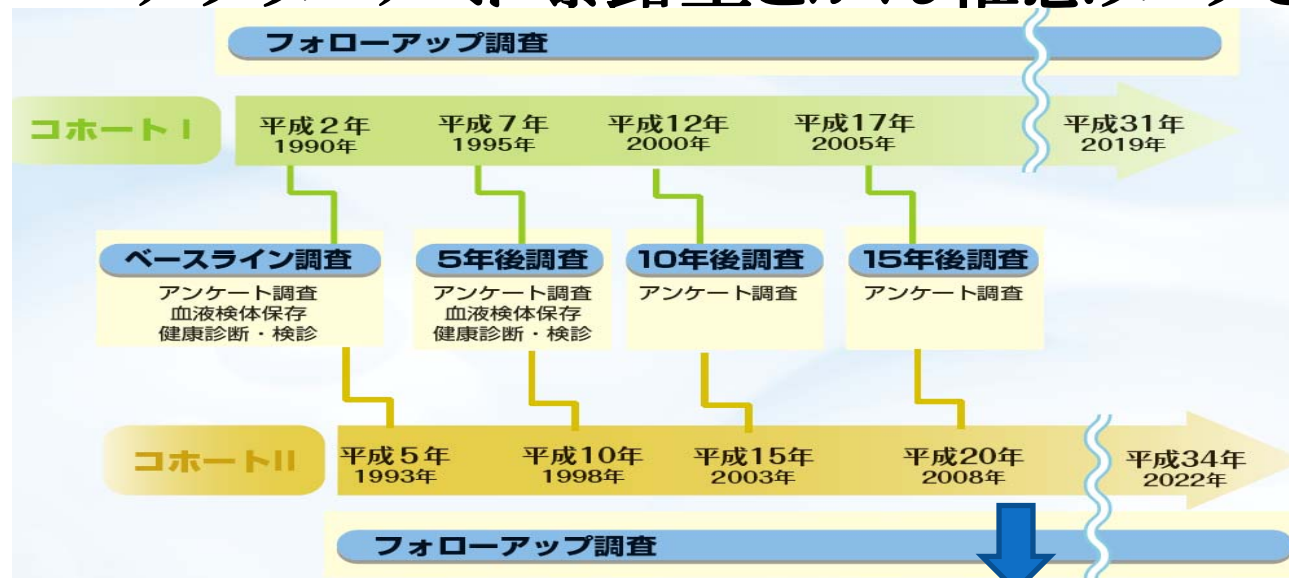
ステップワイズ法を用いて重回帰分析を実施し、食品グループごとに偏寄与率、累積偏寄与率を算出

個人間変動への寄与が高い食品は、集団の総摂取量に対する寄与割合も高い傾向にあった。

し好飲料類、いも類、菓子類が個人間変動に大きく影響していることがわかった。

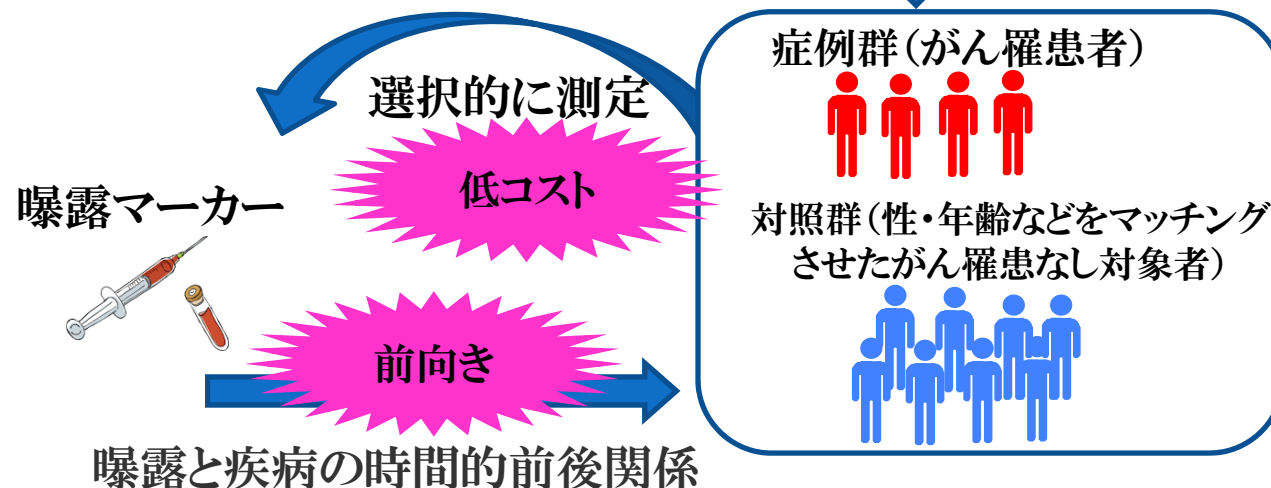
今後の研究課題③

コホート内症例対照研究による、曝露マーカーを用いた アクリルアミド曝露量とがん罹患リスクとの関連検討



多目的コホート

(JPHC Study)
対象者数 約14万人



***疾病発症情報を伴う
生体試料活用のために
十分な基礎的検討が
不可欠であるため、
3年間計画とする。**

今後の研究課題③

JPHC Studyにおける疾病情報を伴う保存検体の保存状況

部位	保存検体のある症例数*	(参考) 食事由来AAとの関連
肺がん	759	解析中
肝臓がん	312	解析中
胃がん	919	解析中
大腸がん	811	解析中
前立腺がん	507	解析中
乳がん	436	Null
子宮体がん	83	Null
卵巣がん	71	Null
腎臓がん	84	解析中

症例群（83例）および対照群（166例）の検体合計249例を測定、両群を比較する。