

氏名(本籍)	鬼頭 久美子(神奈川県)
学位の種類	博士(学術)
学位記番号	甲第 34 号
学位授与年月日	2021 年 3 月 15 日
学位授与の要件	学位規則第 3 条第 2 項該当
学位論文題名	食事由来アクリルアミド摂取量の曝露評価方法に関する基礎的検討および 大規模コホートデータを用いたアクリルアミド摂取量とすい臓がんのリスク に関する疫学的解析
論文審査委員	(主査) 石原 淳子 (副査) 小玉 敏也 良永 裕子

論文内容の要旨

アクリルアミドは国際がん研究機関の発がん性分類で、「ヒトに対しておそらく発がん性がある物質」とされる。2016年の食品安全委員会による健康影響評価では、「日本人における発がん性については懸念がないとは言えない」と評価され、アクリルアミド摂取とがん罹患に関する研究が求められている。本研究では、まずアクリルアミド摂取量の曝露評価方法に関する基礎的検討を行い、次に大規模コホートデータを用いたすい臓がんの発がんリスクに関する疫学的解析を行った。

1 食事由来アクリルアミド摂取量の曝露評価方法に関する基礎的検討

【背景】

曝露と疾病リスクとの疫学的検討に先がけ、曝露評価方法の基礎的検討が必要である。アクリルアミド摂取量の曝露評価方法には、食事記録法(dietary record, DR)、食物摂取頻度調査法(food frequency questionnaire, FFQ)などが用いられている。しかしながら、既存調査の多くは短期間の調査で、推定された摂取量が個人の習慣的な摂取量を反映するか不明である。習慣的な摂取量を個人レベルで把握するためには、摂取量の変動要因を理解し、その影響を考慮する必要がある。摂取量の変動要因として個人内変動と個人間変動があるが、アクリルアミド摂取量の個人内・個人間変動を検討した研究はこれまでに行われていない。

また FFQ は、アクリルアミド摂取量と疾病との関連を検討する際に使用されることが多い。これまでに日本人を対象としたコホート研究では、FFQ の妥当性が示唆されるとともに、日本人のアクリル

アミド摂取量が欧米の集団と比較して少ないことが報告されている。しかしながら、それらは 1990 年代に実施した調査であり、より近年の研究は少ないのが現状である。

そこで本研究では、DR を用いたアクリルアミド摂取量の個人内・個人間変動の検討およびアクリルアミド摂取量推定における FFQ の妥当性を検討した。

1.1 食事記録法 (DR) を用いたアクリルアミド摂取量の個人内・個人間変動の検討

【方法】

全国 5 地域に在住の男女 240 名(40~74 歳)を対象とした。2012~13 年に実施した 12 日間の DR (3 日間×4 季節)をもとにアクリルアミド含有量のデータベースを用いて、個人のアクリルアミド摂取量を推定した。DR から推定されたアクリルアミド摂取量を用い、混合効果モデルによって個人内・個人間変動を算出した。さらに個人内・個人間変動を用いて、個人の習慣的な摂取量の推定および集団における個人の順位付けに必要な食事調査日数を推計した。また、アクリルアミド摂取量の個人間変動を予測する食品については、ステップワイズ法を用いた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した。

【結果】

個人間変動に対する個人内変動の分散比は 3.9 であった。個人の習慣的な摂取量を推定するために必要な食事調査日数として、個人の真値の 95%信頼区間の 10%および 20%の誤差範囲に入るためには、255 日および 64 日と推定された。また集団における個人の順位付けに必要な食事調査日数は、観測値と真の値の間の相関係数を 0.8 と想定した場合、7 日必要であると推計された。また、個人間変動を予測する主な食品は、コーヒー、じゃがいも、緑茶類などで、それらを含む上位 7 食品で個人間変動の約 90%以上をカバーした。

【考察】

個人の習慣的なアクリルアミド摂取量を推定するには、エネルギーなどの主要な栄養素と比較して、長期間の日数を要することが明らかになった。また集団内において、ある程度の精度で個人を順位付けするには 1 週間程の調査日数が必要であることが判明した。したがって、食事由来のアクリルアミド推定曝露量は個人内変動が大きいいため、曝露評価を行う際に短期間の食事調査方法を用いると、個人内変動に起因する測定誤差が大きくなることが示唆された。個人間変動を予測する食品については、限られた食品数で個人間変動を予測できることが示唆された。

【結論】

DR を用いたアクリルアミド曝露評価において、集団内の順位付けおよび個人の習慣的な摂取量を推定するためには、長期間の食事調査日数を要することが明らかになった。

1.2 食事由来のアクリルアミド摂取量の推定における食物摂取頻度調査票 (FFQ) の妥当性の検討

【方法】

2012~13年に1年間隔で実施した2回のFFQを用いて、個人ごとのアクリルアミド摂取量を推定した。DRを比較基準としたSpearmanの順位相関係数、DRとFFQ間の順位付けの一致度を示す κ 係数(一致度100%を1とする)を算出し、FFQの精度を評価した。

【結果】

体重kgあたりのアクリルアミドの平均摂取量は、DRで $0.17\mu\text{g/day}$ 、FFQで $0.16\mu\text{g/day}$ と推定された。アクリルアミド摂取量に寄与する主な食品(寄与割合%)は、コーヒー・ココア(25%)、緑茶(12%)、じゃがいも(7%)、和干菓子類(6%)、ビスケット(5%)であった。またFFQの精度は、エネルギーおよび日間変動を調整した相関係数は男性で0.39、女性で0.33であった。 κ 係数は、男性で0.83、女性で0.81であった。

【考察】

本研究の平均アクリルアミド摂取量は、欧米の報告値の半分以下で、2012年の食品安全委員会のモンテカルロシミュレーションによる推定値に近似していた。本研究の推定値は、1990年代の研究と比較してやや多く、コーヒーや菓子類の摂取量が多くなったことに起因していると考えられた。

FFQの精度は、DRとFFQ間の相関係数が類似の妥当性研究と近似していることや、DRとFFQ間で高い一致度が確認されたことから、集団内における個人の順位付けにおいて、ある程度の正確性があると考えられた。

【結論】

DRとFFQ間の高い κ 係数より、疫学研究において、集団内の個人の順位付けにFFQの使用が可能であると考えられた。

2 大規模コホートデータを用いた食事由来アクリルアミド摂取量と

すい臓がんのリスクに関する疫学的解析

【背景】

アクリルアミドの一部は、シトクロムP450(CYP2E1)によってグリシダミドに代謝される。グリシダミドは、ヘモグロビンやDNAと付加体を形成し、遺伝毒性を有すると考えられている。現在、膵臓がんのリスクと食事中的アクリルアミド摂取量との関連について検討が行われている。欧米の4報の疫学研究を統合したメタアナリシス(複数の疫学研究を統合し、解析する研究方法)では、膵臓がんの罹患リスクは認められていない。しかしながら、研究数が少なくエビデンスの根拠として乏しい。さらに、既存研究はすべて欧米で実施され、アジアにおいて検討されていない。そこで本研究では、食事に由来するアクリルアミド摂取量とすい臓がん罹患の関連を検討した。

【方法】

1990～1993年に全国10地域に居住していた40～69歳の男女約14万人のデータを用いた。対象者の選択基準を5年後調査時のFFQに回答した者とし、除外基準を1)追跡できない者(研究エリア外に在住、研究開始前の転出、外国籍、対象外年齢、重複登録)、2)がんの既往がある者、3)FFQの推定エネルギー量が極端な者とし、約8.9万人を解析対象者とした。研究デザインは、前向きコホート研究(経時的に対象集団を追跡する研究)で、5年後調査時点(1995年または1998年)を起点とし、すい臓がんの罹患の有無を2013年まで追跡した。

FFQによるアクリルアミド摂取量は、アクリルアミド含有量のデータベースを用いて推定した。Cox比例ハザード回帰モデルを用いて、アクリルアミド摂取量の最も少ないグループを基準とし、各グループのハザード比と95%信頼区間を算出した。さらに喫煙状態、体格指数、飲酒量など、アクリルアミドの代謝やすい臓がんの罹患に影響する可能性のある要因について、対象者を層別にして、ハザード比を算出した。

【結果】

15.2年追跡し、すい臓がん576症例が特定された。1日あたりのアクリルアミド摂取量の平均値±標準偏差は、 $6.92 \pm 3.81 \mu\text{g/d}$ であった。最も摂取量の多いグループは、年齢が若く、喫煙者の割合が多く、コーヒーの摂取量が多い特徴が確認された。最も摂取量の多いグループの調整後のハザード比は、0.83(95%信頼区間:0.65-1.05, P for trend = 0.07)であり、すい臓がんの罹患リスクは認められなかった。さらに、性別、喫煙状態、体格指数、飲酒量、コーヒー摂取量、緑茶摂取量による層別解析においても関連は認められなかった。

【考察】

FFQより推定したアクリルアミド摂取量とすい臓がんの罹患には関連がないことが示唆された。これまでに日本人を対象とし、発がんリスクを検討した研究では、一貫して関連は認められていない。その一因として、欧米と比較して、日本人のアクリルアミド摂取量が少ないことが考えられる。また日本人のアクリルアミドの主な摂取源は欧米と異なるが、本研究の結果は欧米で得られた知見と同様であることから、アクリルアミド摂取に対する感受性に人種間の差がない可能性を示した。さらに、体格指数や飲酒量などによる層別解析でも、すい臓がんの罹患に関連は認められなかったが、これらの要因はアクリルアミド代謝に影響を与えることが報告されているため、今後バイオマーカーを使用し、これらの影響を考慮した発がんリスクの検討が必要である。

【結論】

日本人において、FFQより推定したアクリルアミド摂取量の多寡によるすい臓がんの罹患には関連がないことが示唆された。

【総括】

アクリルアミドは、人への発がんリスクの可能性から、定量的な曝露評価が期待されているが、本研

究より、アクリルアミド摂取の個人内変動が高いため、個人の摂取量（絶対値）の推定には、長期間の食事調査日数が必要であることが明らかになった。本研究結果は、食品安全政策におけるアクリルアミドの健康影響を評価する際の曝露評価方法の基礎資料として貢献し得る。

また、アクリルアミド摂取量とすい臓がんのリスクに関する疫学的解析から、関連がないことが確認されたが、これまで世界的にも検討が少なく、アジアでは初の検討となることから、公衆衛生学上の意義が大きいと考えられる。

論文審査の結果の要旨

本研究では、食品の加熱によって発生する発がん性物質のアクリルアミドについて、日本人集団における曝露が発がんリスクに及ぼす影響を検証することを目的に実施された。まず第一部において曝露評価の基礎的検討を行い、さらに第二部において大規模前向きコホート集団を対象に、アクリルアミド曝露のすい臓がんリスクとの関連を検討した。その概要は以下のとおりである。

1 食事由来アクリルアミド摂取量の曝露評価方法に関する基礎的検討

アクリルアミド摂取量の曝露評価方法には、食事記録法（dietary record, DR）、食物摂取頻度調査法（food frequency questionnaire, FFQ）などが用いられている。しかしながら、既存調査の多くは短期間の調査で、推定された摂取量が個人の習慣的な摂取量を反映するか不明である。習慣的な摂取量を個人レベルで把握するためには、摂取量の変動要因を理解し、その影響を考慮する必要がある。摂取量の変動要因として個人内変動と個人間変動があるが、アクリルアミド摂取量の個人内・個人間変動を検討した研究はこれまでに行われていない。

また FFQ は、アクリルアミド摂取量と疾病との関連を検討するために使用されることが多い。これまでに日本人を対象としたコホート研究では、FFQ の妥当性が示唆されるとともに、日本人のアクリルアミド摂取量が欧米の集団と比較して少ないことが報告されている。しかしながら、それらは 1990 年代に実施した調査であり、より近年の研究は少ないのが現状である。そこで本研究では、DR を用いたアクリルアミド摂取量の個人内・個人間変動の検討およびアクリルアミド摂取量推定における FFQ の妥当性を検討した。

全国 5 地域に在住の男女 240 名(40~74 歳)を対象とした。2012~13 年に実施した 12 日間の DR (3 日間×4 季節)をもとにアクリルアミド含有量のデータベースを用いて、個人のアクリルアミド摂取量を推定した。DR から推定されたアクリルアミド摂取量を用い、混合効果モデルによって個人内・個人間変動を算出した。さらに個人内・個人間変動を用いて、個人の習慣的な摂取量の推定および集団における個人の順位付けに必要な食事調査日数を推計した。また、アクリルアミド摂取量の個人間変

動を予測する食品については、ステップワイズ法を用いた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した。

個人間変動に対する個人内変動の分散比は 3.9 であった。個人の習慣的な摂取量を推定するために必要な食事調査日数として、個人の真値の 95%信頼区間の 10%および 20%の誤差範囲に入るためには、255 日および 64 日と推定された。また集団における個人の順位付けに必要な食事調査日数は、観測値と真の値の間の相関係数を 0.8 と想定した場合、7 日必要であると推計された。また、個人間変動を予測する主な食品は、コーヒー、じゃがいも、緑茶類などで、それらを含む上位 7 食品で個人間変動の約 90%以上をカバーした。この結果により DR を用いたアクリルアミド曝露評価において、集団内の順位付けおよび個人の習慣的な摂取量を推定するためには、長期間の食事調査日数を要することが明らかになった。

また、2012~13 年に 1 年間隔で実施した 2 回の FFQ を用いて、個人ごとのアクリルアミド摂取量を推定した。DR を比較基準とした Spearman の順位相関係数、DR と FFQ 間の順位付けの一致度を示す κ 係数（一致度 100%を 1 とする）を算出し、FFQ の精度を評価した。

体重 kg あたりのアクリルアミドの平均摂取量は、DR で $0.17 \mu\text{g/day}$ 、FFQ で $0.16 \mu\text{g/day}$ と推定された。アクリルアミド摂取量に寄与する主な食品（寄与割合%）は、コーヒー・ココア（25%）、緑茶（12%）、じゃがいも（7%）、和菓子類（6%）、ビスケット（5%）であった。また FFQ の精度は、エネルギーおよび日間変動を調整した相関係数は男性で 0.39、女性で 0.33 であった。 κ 係数は、男性で 0.83、女性で 0.81 であった。この結果から、DR と FFQ 間の高い κ 係数より、疫学研究において、集団内の個人の順位付けに FFQ の使用が可能であると考えられた。

2 大規模コホートデータを用いた食事由来アクリルアミド摂取量と

すい臓がんのリスクに関する疫学的解析

アクリルアミドの一部は、シトクロム P450 (CYP2E1) によってグリシダミドに代謝される。グリシダミドは、ヘモグロビンや DNA と付加体を形成し、遺伝毒性を有すると考えられている。現在、膵臓がんのリスクと食事中的アクリルアミド摂取量との関連について検討が行われている。欧米の 4 報の疫学研究を統合したメタアナリシス（複数の疫学研究を統合し、解析する研究方法）では、膵臓がんの罹患リスクは認められていない。しかしながら、研究数が少なくエビデンスの根拠として乏しい。さらに、既存研究はすべて欧米で実施され、アジアにおいて検討されていない。そこで本研究では、食事に由来するアクリルアミド摂取量とすい臓がん罹患の関連を検討した。

1990~1993 年に全国 10 地域に居住していた 40~69 歳の男女約 14 万人のデータを用いた。対象者の選択基準を 5 年後調査時の FFQ に回答した者とし、除外基準を 1)追跡できない者（研究エリア外に在住、研究開始前の転出、外国籍、対象外年齢、重複登録）、2)がんの既往がある者、3)FFQ の推定エネルギー量が極端な者とし、約 8.9 万人を解析対象者とした。研究デザインは、前向きコホート研究（経時的に対象集団を追跡する研究）で、5 年後調査時点（1995 年または 1998 年）を起点とし、すい

臓がんの罹患の有無を 2013 年まで追跡した。FFQ によるアクリルアミド摂取量は、アクリルアミド含有量のデータベースを用いて推定した。Cox 比例ハザード回帰モデルを用いて、アクリルアミド摂取量の最も少ないグループを基準とし、各グループのハザード比と 95%信頼区間を算出した。さらに喫煙状態、体格指数、飲酒量など、アクリルアミドの代謝やすい臓がんの罹患に影響する可能性のある要因について、対象者を層別にして、ハザード比を算出した。

その結果、15.2 年追跡し、すい臓がん 576 症例が特定された。1 日あたりのアクリルアミド摂取量の平均値±標準偏差は、 $6.92 \pm 3.81 \mu\text{g}/\text{d}$ であった。最も摂取量の多いグループは、年齢が若く、喫煙者の割合が多く、コーヒーの摂取量が多い特徴が確認された。最も摂取量の多いグループの調整後のハザード比は、0.83 (95%信頼区間: 0.65-1.05, P for trend = 0.07) であり、すい臓がんの罹患リスクは認められなかった。さらに、性別、喫煙状態、体格指数、飲酒量、コーヒー摂取量、緑茶摂取量による層別解析においても関連は認められなかった。この結果によって、日本人において、FFQ より推定したアクリルアミド摂取量の多寡によるすい臓がんの罹患には関連がないことが示唆された。

アクリルアミドは、人への発がんリスクの可能性から、定量的な曝露評価が期待されているが、本研究より、アクリルアミド摂取の個人内変動が高いため、個人の摂取量（絶対値）の推定には、長期間の食事調査日数が必要であることが明らかになった。本研究結果は、食品安全政策におけるアクリルアミドの健康影響を評価する際の曝露評価方法の基礎資料として貢献し得る。

また、アクリルアミド摂取量とすい臓がんのリスクに関する疫学的解析から、関連がないことが確認されたが、これまで世界的にも検討が少なく、アジアでは初の検討となることから、公衆衛生学上の意義が大きいと考えられる。以上のことから、本研究は、主査、副査による審査において、麻布大学大学院環境保健学研究科の博士（学術）にふさわしい内容であるという意見で一致した。