

日常的な農薬摂取が及ぼす腸内環境への影響をヒトで確認

国立大学法人東海国立大学機構 名古屋大学大学院医学系研究科オミックス医療科学准教授・上山純、平山正昭、神経遺伝情報学教授・大野欽司、同講師・伊藤美佳子、同助教・西脇寛らの研究グループは、福岡大学医学部教授・坪井義夫、国立環境研究所主幹研究員・磯部友彦らとともに、日常的な農薬摂取量と腸内環境指標の一つである便中代謝物量との間に関連性があることを疫学的に初めて示しました。

農薬は、農業害虫、衛生害虫や不快害虫の防除、あぜ道や空き地管理等に用いる除草を目的に使用するなど、身近な化学物質の一つです。この研究では一般生活者 38 名から尿と便を収集し、尿中の農薬代謝物等を測定することで曝露レベルを評価し(バイオモニタリング^{注 1)}、腸内細菌叢や代謝物濃度に影響するかどうかを評価しました。その結果、有機リン系殺虫剤の曝露マーカーとして知られる尿中ジアルキルリン酸濃度と便中酢酸および乳酸濃度との間に統計的有意に負の相関が検出されました。このうち、食事や生活習慣で調整した多変量解析でも、尿中ジアルキルリン酸濃度は便中酢酸濃度の有意な説明変数として検出されました。作用機序は未解明ですが、日常的な有機リン系殺虫剤の曝露が、腸管免疫制御などに寄与している便中酢酸濃度に影響することを示唆する結果を得た初めての調査であり、さらなる詳細調査の実施が強く期待される成果となりました。

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)革新的先端研究開発支援事業(研究開発領域:微生物叢と宿主の相互作用・共生の理解と、それに基づく疾患発症のメカニズム解明、研究課題名:「パーキンソン病の起因となる腸管 α -synuclein 異常蓄積に対する腸内細菌叢の関与の解明」)の支援を受けたものです。

本研究成果は、国際科学誌「International Journal of Environmental Research and Public Health」電子版に掲載されました(2022年12月23日付)。

ポイント

- 一般生活者の日常的な農薬曝露と腸内環境の関係をヒトで初めて調査した。
- 有機リン系殺虫剤の曝露量が増加するに従い、腸内細菌によって産生される短鎖脂肪酸の一種である酢酸の存在量が低下する傾向にあった。大腸における酢酸の役割には、腸管感染防御作用が知られている。
- 別集団を対象とした本研究結果の再現性確認や、実験的アプローチによる機序解明が急がれる。

1. 背景

現代の社会においては、様々な製品の製造や食料確保、生活環境の向上のために多種多様な化学物質が利用され、私たちの生活に大きな利益をもたらしています。農薬も、農業害虫、衛生害虫や不快害虫の防除、あぜ道や空き地管理等に用いる除草を目的に使用するなど、非常に身近な化学物質として私たちの生活環境中に存在しており、微量ながら日常的に我々が摂取していることは明らかとなっています。ヒトの健康に影響する農薬曝露の影響の有無、その影響の大きさ等を疫学的アプローチで解明する取り組みが世界的に進んでおり、今後も化学物質の健康へのリスクは継続的かつ多角的な視野で評価・管理する必要があります。

腸管内細菌叢に関する研究は、この 10 年で急速に研究が蓄積されており、肥満、免疫、動脈硬化、精神疾患など、従来の想定以上にヒトの健康に関わっていることが明らかになってきました。今後も疾病発症から、治療、予防までを含めた幅広い領域での研究の発展が加速すると予想されます。最新の研究によると、アンケートで収集できる情報のうち、便の性状スケール、性別、年齢、排便頻度が腸内細菌叢の変動因子として抽出されましたが、個人差を 10%程度しか説明できず、他の変動因子の存在が強く考えられます [Park et al. BMC Microbiol.2021;21(1):151]。一方で、動物実験では化学物質曝露による腸内環境への影響を示す結果が次々に報告されています。したがって、日常的に曝露する化学物質がヒト腸内環境の変動因子の一つである可能性があること、研究者のみならず国民にとっても腸内環境への関心は少なくないこと、ヒトを対象にした情報はごく限られていることから、今後は化学物質が及ぼす腸内環境への影響を疫学的アプローチで明らかにすることが求められています。

本研究では、日常生活中で生じる農薬曝露が腸内環境に影響するかどうか疫学的に調査することを目的としました。農薬の中から、有機リン系殺虫剤(OP)、ピレスロイド系殺虫剤(PYR)、グリホサートを対象として、その曝露指標は尿中曝露マーカーの高感度定量値を用い、腸内環境の指標の一つある便中代謝物測定(短鎖脂肪酸類およびポリアミン類)および腸内細菌叢組成との関連を解析しました。調査対象者は一般生活者 38 名(69±10 歳、平均値±標準偏差)とし、尿と便サンプルの収集および生活習慣に関するアンケートを実施しました。アンケートで得られる共変量も加味した統計的解析を施すことで、曝露評価値と腸内環境評価値の間に関連があるかどうかを確認しました。

2. 研究成果

OP, PYR およびグリホサートの農薬曝露マーカーとして、尿中ジアルキルリン酸類(DAP)、ジメチルリン酸類(DMAP)、ジエチルリン酸類(DEAP)、3-フェノキシ安息香酸(3PBA)、グリホサートをそれぞれ高感度定量分析しました。中央値をカットオフ値として高濃度曝露群および低濃度曝露群に群分けし、便中代謝物類を比較(マンホイットニーU検定)したところ、DAP および DMAP の高濃度群では便中酢酸($p=0.046$)および乳酸濃度($p=0.033$)の有意な低下が見られました(図 1)。一方で、農薬曝露マーカーと便中プロピオン酸、酪酸、吉草酸、コハク酸、ポリアミン類、pH との関連性は認められませんでした。尿中 DAP 濃度($\mu\text{mol/g creatinine}$)と便中酢酸濃度($r = -0.345$)および乳酸濃度($r = -0.391$)の間に有意な負の相関($p<0.05$, Spearman の順位相関係数)がみられました。さらに、ステップワイズ重回帰分析(変数増減法)にて、便中酢酸濃度濃度(mg/g)の予測に寄与する説明変数を探索したところ、尿中 DAP 濃度(調整済み $R^2=0.751$, $p<0.001$, $\beta=-24.0$, $SE=4.9$, $t=-4.9$)および一部の野菜摂取頻度が統計的有意に検出されました。OP 曝露とある種の食事との関連を示唆する報告もありますが、

本研究では尿中 DAP 濃度と野菜摂取頻度との間に有意な相関関係は検出されませんでした。これらの知見は、OP 曝露が独立して便中酢酸レベルの低下と関連し、中高年群の健康リスクに寄与している可能性を示唆するものです。

便中酢酸濃度低下の機序として、酢酸を産生する腸内細菌組成割合を確認しましたが、OP 曝露との関連性はありませんでした。酢酸はビフィズス菌など多くの細菌が産生するため、その絶対的な細菌数の減少も考えられますが、本研究では検討できませんでした。また、一部の OP は微生物活性や脂肪酸代謝に関連する酵素活性を抑制するとの報告があるため、これが便中酢酸濃度低下に関与している可能性があります。いずれも推測の域を出ません。

3. 今後の展開

本研究成果は、機序を明らかにすることはできませんでしたが、日常的な有機リン系殺虫剤の曝露が、腸管免疫制御などに寄与している便中酢酸濃度に影響することを、尿の高感度化学分析を用いることにより疫学的に示唆することができた最初の調査となりました。ヒトの腸内環境が宿主に長期的な影響を与えることを考えると、今後は子供や妊婦を含むより広い年齢層を対象とした研究が必要であり、別集団を対象とした本研究結果の再現性確認や、実験的アプローチによる機序解明が急がれます。

4. 用語説明

注¹⁾ バイオモニタリング: 生体試料を用いて環境中にある有害化学物質がどれぐらいヒトの体内に取り込まれているのかを調べる方法の一つ。生物学的曝露モニタリングともいいます。

5. 発表雑誌

掲雑誌名: International Journal of Environmental Research and Public Health
論文タイトル: Effects of Pesticide Intake on Gut Microbiota and Metabolites in Healthy Adults

著者:

Jun Ueyama¹, Mai Hayashi¹, Masaaki Hirayama¹, Hiroshi Nishiwaki², Mikako Ito²,

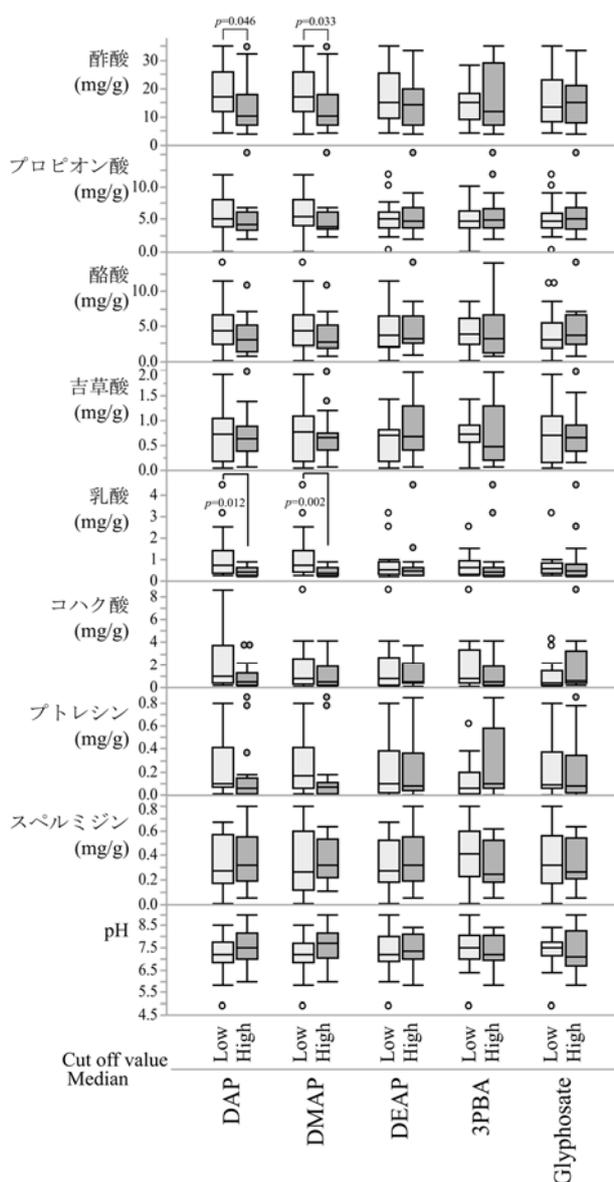


図1 有機リン系殺虫剤、ピレスロイド系殺虫剤、グリホサートの高濃度曝露群(High)と低濃度曝露群(Low)における便中短鎖脂肪酸、ポリアミンおよびpHの分布(箱ひげ図)
DAP, ジアルキルリン酸類; DMAP, ジメチルリン酸類; DEAP, ジエチルリン酸類; 3PBA, 3フェノキシ安息香酸

Isao Saito¹, Yoshio Tsuboi³, Tomohiko Isobe⁴ and Kinji Ohno²

所属名:

¹Department of Pathophysiological Laboratory Sciences, Field of Radiological and Medical Laboratory Sciences, Nagoya University Graduate School of Medicine, 1-1-20 Daiko-minami, Higashi-ku, Nagoya 461-8673, Japan

²Division of Neurogenetics, Center for Neurological Diseases and Cancer, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya 466-8550, Japan

³Department of Neurology, Fukuoka University, 7-45-1 Nanakuma, Jonan-ku, Fukuoka 814-0180, Japan

⁴Health and Environmental Risk Division, National Institute for Environmental Studies, 16-2 Onogawa, Tsukuba 305-8506, Japan

DOI:10.3390/ijerph20010213