

平成11年度厚生科学研究費補助金

(生活安全総合研究事業)

研究報告書

内分泌かく乱化学物質の
人の生殖機能等への影響に関する研究
(H11-生活-021)

主任研究者

津 金 昌 一 郎 国立がんセンター研究所支所・臨床疫学研究部

分担研究者

梶 真 徳 国立環境研究所・環境リスク研究部門

山 本 正 治 新潟大学医学部・衛生学教室

平成11年度厚生科学研究費補助金

(生活安全総合研究事業)

研究報告書

内分泌かく乱化学物質の
人の生殖機能等への影響に関する研究
(H11-生活-021)

主任研究者

津 金 昌 一 郎 国立がんセンター研究所支所・臨床疫学研究部

分担研究者

兜 真 徳 国立環境研究所・環境リスク研究部門

山 本 正 治 新潟大学医学部・衛生学教室

厚生科学研究費補助金(生活安全総合研究事業)

総括研究報告書

内分泌かく乱化学物質の人の生殖機能等への影響に関する研究

主任研究者 津金 昌一郎 国立がんセンター研究所支所 臨床疫学研究部長

研究要旨 内分泌かく乱化学物質 (EDC) と健康影響の関連を検証する疫学研究をデザインするための基礎的情報を得るために、人への暴露とその要因 (暴露源) に関する検討、人の健康影響評価のためのバイオマーカーの開発、人の健康影響に関するエビデンスの検討を行った。マーケットバスケット方式で集めた食品の分析による1日摂取量は、PCB 0.13 μg 、DDE 0.30 μg (1999年)と推定されたが、他の農薬系EDC 8種類は検出されなかった。魚介類が主な摂取源だった。一般地域住民の48時間尿中のビスフェノールA (BPA) 排泄量は、平均 (標準偏差) 83 (54) μg であり、12~245mgの範囲に広く分布していた。ビスフェノールAジグリシジルエーテル (BPADGE) の職業曝露者と対照者の尿中BPAの平均濃度はそれぞれ41, 61ng/mgクレアチニンであり、両者に有意な差が認められなかった。末梢血白血球のCYP1B1のmRNA発現量が、タバコ煙中のダイオキシン類似化学物質の曝露指標となる可能性が示唆される一方、職業的な多環芳香族炭化水素やダイオキシンによる曝露では、変化が認められなかった。PCBとがんに関する文献レビューを行った結果、いくつかの部位においてリスク上昇の可能性が示唆された。そして、子宮内膜症とEDCとの関連を検証するための症例対照研究のプロトコールを作成し、倫理審査を受け、症例収集の準備を終了した。以上より、PCB, DDE, BPAなどの日常環境中に存在し、人が暴露していることが示されたEDCが、子宮内膜症やある種のがんの発症に関連しているか否かを疫学的に検証する必要があるとの結論を得た。

分担研究者

津金昌一郎 国立がんセンター研究所支所
臨床疫学研究部長

兜 真徳 国立環境研究所 上席研究官
山本 正治 新潟大学 医学部長

(研究協力者：国立がんセンター研究所支所
臨床疫学研究部・花岡知之、ハーバード公衆
衛生大学院栄養学教室・坪野吉孝、東京慈恵
会医科大学・佐々木寛)

A. 研究目的

日常の生活環境における内分泌かく乱化学物質 (EDC) への暴露が、人の健康影響と関連するか否かを疫学的に検討することを目的と

する。平成11年度は、疫学研究をデザインするための基礎的情報 (暴露と健康影響指標) を得ると共に、EDCによる健康影響のひとつとであると疑われている子宮内膜症の発症へのEDC曝露のリスクを明かにするための症例対照研究を計画する。

B. 研究方法

1. EDCの人の健康影響に関する疫学研究実施のための基礎的検討

(1) 食品からの曝露に関する検討

厚生省保健医療局地域保健・健康増進栄養課が発表している国民栄養調査の「食品群別摂取量(地域ブロック別)の北陸」のデータに基づいて、1994年から1999年まで、毎年6月

から7月に新潟市内の大型スーパーマーケットで食品を購入し、購入後直ちにマーケットバスケット方式の試料調整を行った。食品群は13群に分けた。すなわち米、雑穀・芋、砂糖・菓子、油脂、豆・豆加工品、果実、有色野菜、野菜・海草、嗜好品、魚介、肉・卵、乳・乳製品、加工食品である。

PCB, HCB, BHC(ヘキサクロロシクロヘキサン), DDT, DDE, アルドリン、エンドリン、ディルドリン、ヘプタクロール、ヘプタクロールエポキシサイドの10物質を測定した。

(倫理面への配慮)

本研究は生体試料や個人情報を扱っていないことから、研究実施に際して、倫理的問題がない。

(2) 人への暴露とその要因(暴露源)に関する検討

一般地域住民41名について、48時間蓄尿中のビスフェノールA(BPA)排泄量の測定を行った。また、職業的にビスフェノールAジグリシジルエーテル(BPADGE)に暴露されている男性42名と同工場内の暴露されていない年令、喫煙をマッチさせた男性50名についてスポット尿中のBPA濃度の測定を行った。いずれの場合も、測定はELISAによって行い、BPAの経口摂取源として疑われる缶飲料等の摂取をはじめとした生活習慣に関する質問票調査も同時に行った。

(倫理面への配慮)

研究参加者に対して口頭と書面で説明を行い、研究参加の同意を得た。

(3) 人の健康影響評価のためのバイオマーカーの開発

コークス炉工場において比較的高濃度の多環芳香族炭化水素(PAH)に暴露されている男性171名と同工場で暴露されていない男性58名を対照に、末梢血白血球中のチトクロームP4501B1(CYP1B1)のmRNA発現量の測定を行い、mRNA発現量とPAHの内部暴露量との関係を調

べた。mRNA発現量の測定はリアルタイムRT-PCRで行った。また、ダイオキシンへの曝露が疑われた男性90余名(年齢20-74才)を対象として、リンパ球中のエストロゲン代謝酵素(CYP1A1, CYP1A2およびCYP1B1)のmRNA発現量を、RT-PCR法を用いて定量した。

(倫理面への配慮)

研究参加者に対して口頭や書面で説明を行い、研究参加の同意を得た。生殖細胞系列の遺伝子解析は含まれない。

(4) 人の健康影響に関するエビデンスの検討

内分泌かく乱作用が疑われているポリ塩化ビフェニル類(PCBs)と発がんに関する分析疫学研究について文献レビューを行った。医学文献データベースMEDLINEにおいて、「PCB & cancer」というキーワードによって検索した文献とそれらの中で引用されている文献などを参照して、これまでの研究結果を整理した。

(倫理面への配慮)

文献レビューのため、倫理的な問題はない。

2. EDCの健康影響を検証するための疫学研究

子宮内膜症とEDCとの関連を解明するために症例対照研究を行う。不妊治療を目的として東京慈恵会医科大学付属病院とその関連病院を受診した20~44歳の未経産婦で、腹腔鏡検査によって子宮内膜症StageII以上と診断された者を症例、StageI以下と診断された者か不妊の原因が男性側にあることが判明している者を対照として、血清中、尿中、脂肪組織中のEDCやホルモンの濃度、チトクロームP450系酵素mRNA発現量や関連する遺伝子多型を測定し、子宮内膜症発症とEDCとの関連について検討を行う。

(倫理面への配慮)

研究参加者の人権擁護やインフォームドコンセントの取得方法を明記した研究プロトコルを作成し、東京慈恵会医科大学倫理審査委員会に申請し、平成11年12月8日に承認された。

C. 研究結果

1. EDCの人の健康影響に関する疫学研究実施のための基礎的検討

(1) 食品からの暴露に関する検討

PCB: 検出されたのは魚介類群と肉・卵群で、魚介類群からは必ず検出され、その濃度は数 ppb～数 10ppb の範囲であった。肉・卵群の検出濃度は魚介類より 1/10 程低く、1～数 ppb 程度であった。また PCB の 1 日摂取量は 0.02～0.6 μg の範囲であり、摂取量は近年減少傾向にあった。

HCB: 殆ど検出されず、稀に魚介類群で数 ppb 検出される程度で、他の食品群からは全く検出されない。特に 1995 年以降の試料から検出されないことから最近の汚染は少ないと推測された。

BHC: 野菜・海草群及び、魚介類群で時々検出され、その検出レベルは 0.2～10ppb 程度であった。また 1994 年には 1ppb 以下の濃度であるが、肉・卵類、乳・乳製品群及び、加工食品群でも検出された。1995 年以降は野菜・海草群、魚介類群以外からは検出されなかった。また残留 BHC は α -体及び β -体で殆ど占められており、 γ -体と δ -体はごく僅かであった。試算した BHC の 1 日摂取量は 0.1 μg であった。

DDT: 魚介類群でしばしば検出され、1ppb 程度であった。他の食品群では、有色野菜群で稀に DDT 代謝物質の DDD が検出されることがあった。DDT の 1 日摂取量は 0.02～0.24 μg の範囲にあった。

DDE: DDT の代謝物質である DDE は魚介類群、肉・卵群で検出された。前者で 1～数 10ppb 程度、後者で数 ppb～10ppb 程度であった。また稀に有色野菜以外の野菜の群で 0.1～1ppb 検出される。DDE の 1 日摂取量は 0.2～2.3 μg の範囲にあった。

アルドリン: 全ての群で検出されなかった。

エンドリン: 全ての群で検出されなかった。

ディルドリン: 果実類群及び野菜・海草群で、0.1～1ppb の範囲で稀に検出されることがあ

った。

ヘプタクロール: 全ての群で検出されなかった。

ヘプタクロールエポキシサイド: 1994 年の雑穀・芋類群、豆・豆加工品群、有色野菜群及び加工食品群から検出された。その程度は 0.2ppb であった。

(2) 人への暴露とその要因(暴露源)に関する検討

一般地域住民における 48 時間尿中の BPA 排泄量は、平均(標準偏差) 83 (54) μg で、分布は正規分布ではなく、12～245mg の範囲に広く分布していた。最近 1 年の缶コーヒー摂取頻度が高くなるにつれて排泄量が増加する傾向がみられたが統計学的な有意差は検出されなかった。

BPADGE 曝露者と対象者の尿中 BPA の平均濃度(標準偏差) はそれぞれ 41 (39), 61 (70) ng/mg クレアチニンであり、両者に有意な差はみられなかった。曝露者で採尿当日に缶コーヒーを飲んだ群(58ng/mg クレアチニン)は飲まない群(38ng/mg クレアチニン)に比較して若干高い傾向がみられたが統計学的な有意差は認められなかった。

(3) 人の健康影響評価のためのバイオマーカーの開発

コークス炉工場の PAH 曝露者を曝露の程度によって 3 群に分け、対照群との計 4 群で CYP1B1 の mRNA 発現量を比較したところ、4 群間で有意な差はみられなかった。しかし、喫煙群で非喫煙群と比較して統計的有意な上昇がみられた。

一方、ダイオキシン曝露が疑われた集団における血中ダイオキシン濃度(null～848 pg TEQ/g fat)と CYP1A1, CYP1A2 および CYP1B1 の mRNA 発現量との有意な単相関関係は認められなかった。

(4) 人の健康影響に関するエビデンスの検

討

PCBとがんに関するこれまでの研究を総括すると、油症患者や職業性暴露に関する後ろ向きコホート研究から、皮膚癌と肝癌のリスクの上昇が示唆され、一般集団のコホート内症例対照研究から、乳癌リスクとの関連がないことと膵臓癌および非ホジキンリンパ腫のリスク上昇の可能性が示唆された。

2. 子宮内膜症とEDCとの関連を解明するための症例対照研究

研究プロトコールを作成し、現在までに、そのプロトコールが東京慈恵会医科大学倫理審査委員会に承認され、症例収集の準備を終了したところである。今後、18ヶ月で症例収集を行う予定である。

D. 考察

食品からはPCB, BHC, DDT, DDEなどが、主として魚介類群や肉類・卵類から検出されたが、いずれも経年的には漸減傾向を示している。しかしながら、1999年時点の1日摂取量($\mu\text{g}/\text{day}$)は、PCBで0.13、DDEでは0.30と推定されており、これらのEDCが魚介類を通じて、一定量体内に摂取されていることが示された。但し、その他のEDCは食品由来の暴露は無視できるものと思われる。

一般地域住民の尿中BPA排泄量は、分布が正規分布ではなく、かつ個人差がみられたことから生活環境に由来する暴露の存在が考えられた。缶飲料などの内面のコーティング剤からのBPAの溶出が報告されているが、本調査の対象者では、缶コーヒー類摂取との間に統計的に有意な関連はみられなかった。質問票調査の結果から各種食品の摂取量の計算を行い、それらとの関係の解析を進めている。同一対象者について、血清PCBや有機塩素系農薬などの測定を、現在実施中である。また、出産のため入院中の妊婦を対象に、母乳中ダイオキシン濃度と尿中フタル酸エステル、ビスフェノールAを測定しつつあり、食事との関連を

検討する。尿については、さらにエストロゲンとその代謝物である2-及び16 α -ヒドロキシエストロンを測定し、EDCが内分泌系をかく乱しているのか否かを検討する。

BPADGEはエポキシ樹脂の硬化剤として使用され、BPAと同様にプラスチック容器などから微量ながら溶出することが確認されている。また、コンタミネーションとしてBPAの混在も疑われる。本研究の結果からは、BPADGEに由来するBPA曝露はほとんどないことが示された。また、BPADGEが代謝される過程でBPAにならないことを人において確認した。なお、BPAの測定はELISAによって行ったが、今回使用した抗体について、考えられる類似のEDCとの交差反応の有無を調べたところ、これまで問題となる交差反応はみられていない。

EDCの健康影響評価のためのバイオマーカーとして、末梢血白血球でダイオキシンなどによって誘導されることが確認されているCYP1B1のmRNA発現量を検討したところ、喫煙によって上昇することが確認され、タバコ煙中のダイオキシン類似化学物質によって誘導され、曝露指標となる可能性が示唆された。しかしながら、血中ダイオキシン濃度が特別に高い人にCYP1B1のmRNA発現量が高いという結果は得られなかった。mRNA発現量や血中ダイオキシン濃度の定量の問題、曝露量や誘導される化学物質の種類などの問題を含めて、今後の検討課題にしたい。

PCBとがんに関する疫学研究については、環境中の低レベルのPCBに曝露している一般集団を対象とした研究は欧米からの報告が大半であり、今後はわが国においても一般集団を対象として、環境中に存在するPCB曝露とがんとの関連性を検討することが重要であると考えられた。また、食品からの曝露量としてはDDEが比較的多いことが分かったので、有機塩素系農薬類などのがんとの関連についても、文献により人での知見を総括する必要がある。

子宮内膜症とEDCとの関連を解明するための症例対照研究は、米国国立環境保健センタ

一で実施されている研究と同一のプロトコルとし、血清中EDC類は同センターで測定を行うため、得られた結果については米国人との比較検討が可能であり、わが国のEDC暴露レベルとその健康影響についての位置づけを知ることができると考えられる。

E. 結論

わが国におけるEDC暴露の状況と暴露源を明かにする目的で、食品由来のEDC10物質や一般地域住民における48時間尿中のビスフェノールA排泄量を測定した結果、生活環境由来の暴露の存在を示唆する知見が得られた。BPAと同様にエポキシ樹脂に由来する体内への摂取が考えられるBPADGEについて、職業曝露者の尿中BPA濃度を測定したが、BPADGEは代謝の過程でBPAにはならないことが示された。健康影響評価のためのバイオマーカーとして末梢白血球のCYP1B1のmRNA発現量について検討した結果、タバコ煙中のダイオキシン類似化学物質の暴露指標としての可能性が示される一方、職業的な多環芳香族炭化水素やダイオキシンによる暴露では、変化が認められなかった。PCBとがんに関する文献レビューでは、皮膚癌、肝癌、膵臓癌および非ホジキンリンパ腫のリスク上昇の可能性が示された。

以上より、PCB、DDE、BPAなどの日常環境中に存在し、人が暴露していることが示されたEDCが、子宮内膜症やある種のがんの発症に関連しているか否かを疫学的に検証する必要があるとの結論を得た。

F. 研究発表

1. 論文発表

坪野吉孝、津金昌一郎：内分泌攪乱化学物質のヒト健康影響に関する疫学的アプローチ、ホルモンと臨床 1999;47:13-19.

Sasaki H, Oda M, Ohmura M, Akiyama M, Liu C, Tsugane S, Terashima Y, Tanaka T. Follow up of women with simple ovarian cysts detected by

transvaginal sonography in the Tokyo metropolitan area. *British J. Obstetrics and Gynaecology* 1999;106:415-420

Tsubono Y, Tsugane S, Gey F. Plasma antioxidant vitamins and carotenoids in five Japanese populations with varied mortality from gastric cancer. *Nutr. and Cancer*. 1999;34:56-61

Kobayashi M, Sasaki S, Hamada S G, Tsugane S. Serum n-3 fatty acids, fish consumption and cancer mortality in six Japanese populations in Japan and Brazil. *Jpn. J. Cancer Res*. 1999;90:914-921

Yamamoto M, Serra I, Ogoshi K, et al. Epidemiology of Gallbladder and Bile Duct Cancers. Smith-Gordon and Nishimura, London, 1999.

Hori Y, Nakamura K, Yamamoto M, et al. Geographical variations in the concentration of biliary free fatty acids with anti-mutagenic action. *Mutation Res* 1999;444:41-7.

山本正治、遠藤和男、中平浩人、中村和利：水道水源別にみたがん標準化罹患比の生態学的研究. *日衛誌* 1999;54:526-33.

中平浩人、山本正治：肝内胆管癌の疫学. 肝・胆・膵フロンティア 基礎から臨床まで、診断と治療社、東京、1999.

Kabuto M, Akiba S, Stevens RG, Neriishi K and Land CE: A Prospective Study of Estradiol and Breast Cancer in Japanese Women. *Cancer Epidemiology, Biomarker and Prevention* (in press)

2. 学会発表

Tsugane S, Sasaki S, Sobue T, Baba S. Japan public health center-based prospective study on cancer and cardiovascular diseases (JPHC

STUDY) - baseline and follow-up surveys. The 15 International Scientific Meeting of the International Epidemiological Association. 31 August-4 September 1999. Florence-Italy

Yamamoto S, Sobue T, Sasaki S, Baba S, Tsugane S. Japanese exposure distribution between and within area in JPHC STUDY baseline data. The 15 International Scientific Meeting of the International Epidemiological Association. 31 August-4 September 1999. Florence-Italy

Fahey M, Sasaki S, Kobayashi M, Akabane M, Itoi Y, Takahashi T, Tsugane S. Seasonal variation in dietary nutrient intake in regional Japan. The 15 International Scientific Meeting of the International Epidemiological Association. 31 August-4 September 1999. Florence-Italy

Kobayashi M, Sasaki S, Tsugane S. Geographic differences in serum fatty and acid dietary fish consumption among Japanese in Japan and Brazil. The 15 International Scientific Meeting of the International Epidemiological Association. 31 August-4 September 1999. Florence-Italy

山本正治: 内分泌攪乱化学物質のヒトへの影響に関する疫学的アプローチ. Forum Ecology 2000、2000年2月、東京.

G. 知的所有権の取得状況

該当せず

厚生科学研究費補助金(生活安全総合研究事業)
分担研究報告書

内分泌かく乱化学物質の人への健康影響に関する疫学的研究

分担研究者 津金 昌一郎 国立がんセンター研究所支所 臨床疫学研究部長

研究要旨 内分泌かく乱化学物質 (EDC) と健康影響の関連を検証する疫学研究をデザインするための基礎的情報を得るために、人への暴露とその要因 (暴露源) に関する検討、人の健康影響評価のためのバイオマーカーの開発、人の健康影響に関するエビデンスの検討を行った。一般地域住民の48時間尿中のビスフェノールA (BPA) 排泄量は、平均 (標準偏差) 83 (54) μg であり、12~245mgの範囲に広く分布していた。ビスフェノールAジグリシジルエーテル (BPADGE) の職業曝露者と対照者の尿中BPAの平均濃度はそれぞれ41, 61ng/mgクレアチニンであり、両者に有意な差はみられず、BPADGEに暴露しても代謝の過程でBPAにならないことが認められた。コークス炉工場の多環芳香族炭化水素 (PAH) 曝露者において末梢血白血球のCYP1B1のmRNA発現量を比較したところ、PAH曝露との関連はみられなかったが、喫煙群で上昇がみられ、タバコ煙中のダイオキシン類似化学物質の曝露指標となる可能性が示唆された。PCBとがんに関する文献レビューを行った結果、いくつかの部位においてリスク上昇の可能性が示唆された。そして、子宮内膜症とEDCとの関連を検証するための症例対照研究のプロトコルを作成し、倫理審査を受け、症例収集の準備を終了した。

A. 研究目的

日常生活環境における内分泌かく乱化学物質 (EDC) への暴露が、人の健康影響と関連するか否かを疫学的に検討することを目的とする。平成11年度は、疫学研究をデザインするための基礎的情報 (暴露と健康影響指標) を得ると共に、EDCによる健康影響のひとつとであると疑われている子宮内膜症の発症へのEDC暴露のリスクを明かにするための症例対照研究を計画する。

B. 研究方法

1. EDCの人の健康影響に関する疫学研究実施のための基礎的検討

(1) 人への暴露とその要因 (暴露源) に関する検討

一般地域住民41名について、48時間蓄尿中

のビスフェノールA (BPA) 排泄量の測定を行った。また、職業的にビスフェノールAジグリシジルエーテル (BPADGE) に暴露されている男性42名と同工場内の暴露されていない年令、喫煙をマッチさせた男性50名についてスポット尿中のBPA濃度の測定を行った。いずれの場合も、測定はELISA によって行い、BPAの経口摂取源として疑われる缶飲料等の摂取をはじめとした生活習慣に関する質問票調査も同時に行った。

(倫理面への配慮)

研究参加者に対して口頭と書面で研究の説明を行い、自署によって研究参加の同意を得た。

(2) 人の健康影響評価のためのバイオマーカーの開発

コークス炉工場において比較的高濃度の多

環芳香族炭化水素 (PAH) に暴露されている男性171名と同工場で暴露されていない男性58名を対照に、末梢血白血球中のチトクローム P4501B1 (CYP1B1) のmRNA発現量の測定を行い、mRNA発現量とPAHの内部暴露量との関係を調べた。mRNA発現量の測定はリアルタイムRT-PCRで行った。

(倫理面への配慮)

研究参加者に対して口頭で研究の説明を行い、研究参加の同意を得た。

(3) 人の健康影響に関するエビデンスの検討

内分泌かく乱作用が疑われているポリ塩化ビフェニル類 (PCBs) と発がんに関する分析疫学研究について文献レビューを行った。医学文献データベースMEDLINEにおいて、「PCB & cancer」というキーワードによって検索した文献とそれらの中で引用されている文献などを参照して、これまでの研究結果を整理した。

(倫理面への配慮)

文献レビューのため、倫理的な問題はない。

2. EDCの健康影響を検証するための疫学研究

子宮内膜症とEDCとの関連を解明するために症例対照研究を行う。不妊治療を目的として東京慈恵会医科大学付属病院とその関連病院を受診した20~44歳の未経産婦で、腹腔鏡検査によって子宮内膜症StageII以上と診断された者を症例、StageI以下と診断された者か不妊の原因が男性側にあることが判明している者を対照として、血清中、尿中、脂肪組織中のEDCやホルモンの濃度、チトクローム P450系酵素mRNA発現量や関連する遺伝子多型を測定し、子宮内膜症発症とEDCとの関連について検討を行う。

(倫理面への配慮)

研究参加者の人権擁護やインフォームドコンセントの取得方法を明記した研究プロトコールを作成し、慈恵会医科大学倫理審査委員会に申請し、平成11年12月8日に承認された。

C. 研究結果

1. EDCの人の健康影響に関する疫学研究実施のための基礎的検討

(1) 人への暴露とその要因 (暴露源) に関する検討

一般地域住民における48時間のBPA排泄量は、平均 (標準偏差) 83 (54) μg で、分布は正規分布ではなく、12~245mgの範囲に広く分布していた (図1)。最近1年の缶コーヒー摂取頻度が高くなるにつれて排泄量が増加する傾向がみられたが統計学的な有意差はみられなかった。

BPADGE曝露者と対象者の尿中BPAの平均濃度 (標準偏差) はそれぞれ41 (39), 61 (70) ng/mgクレアチニンであり、両者に有意な差はみられなかった (図2)。曝露者で採尿当日に缶コーヒーを飲んだ群 (58ng/mgクレアチニン) は飲まない群 (38ng/mgクレアチニン) に比較して若干高い傾向がみられたが統計学的な有意差はみられなかった。

(2) 人の健康影響評価のためのバイオマーカーの開発

コークス炉工場のPAH曝露者を暴露の程度によって3群に分け、対照群との計4群でCYP1B1のmRNA発現量を比較したところ、4群間で有意な差はみられなかった。しかし、喫煙群で非喫煙群と比較して有意な上昇がみられた (図3)。

(3) 人の健康影響に関するエビデンスの検討

PCBとがんに関するこれまでの研究を総括すると、油症患者や職業性暴露に関する後ろ向きコホート研究から、皮膚癌と肝癌のリスクの上昇が示唆され、一般集団のコホート内症例対照研究から、乳癌リスクとの関連がないことと膵臓癌および非ホジキンリンパ腫のリスク上昇の可能性が示唆された。

2. 子宮内膜症とEDCとの関連を解明するための症例対照研究

研究プロトコールを作成し、現在までに、そのプロトコールが慈恵会医科大学倫理審査委員会に承認され、症例収集の準備を終了し

たところである。今後、18ヶ月で症例収集を行う予定である。

D. 考察

一般地域住民のBPA排泄量は、分布が正規分布ではなく、かつ個人差がみられたことから生活環境に由来する暴露の存在が考えられた。缶飲料などの内面のコーティング剤からのBPAの溶出が報告されているが、本調査の対象者では、缶コーヒー類摂取との間に統計的に有意な関連はみられなかった。質問票調査の結果から各種食品の摂取量の計算を行い、それらとの関係の解析を進めている。

BPADGEはエポキシ樹脂の硬化剤として使用され、BPAと同様にプラスチック容器などから微量ながら溶出することが確認されている。また、コンタミネーションとしてBPAの混在も疑われる。本研究の結果からは、BPADGEに由来するBPA曝露はほとんどないことが示された。また、BPADGEが代謝される過程でBPAにならないことを人において確認した。なお、BPAの測定はELISAによって行ったが、今回使用した抗体について、考えられる類似のEDCとの交差反応の有無を調べたところ、これまで問題となる交差反応はみられていない。

EDCの健康影響評価のためのバイオマーカーとして、末梢血白血球でダイオキシンなどによって誘導されることが確認されている。

CYP1B1のmRNA発現量を検討したところ、喫煙によって上昇することが確認され、タバコ煙中のダイオキシン類似化学物質によって誘導され、曝露指標となる可能性が示唆された。

PCBとがんに関する疫学研究については、環境中の低レベルのPCBに暴露している一般集団を対象とした研究は欧米からの報告が大半であり、今後はわが国においても一般集団を対象として、環境中に存在するPCB曝露とがんとの関連性を検討することが重要であると考えられた。

子宮内膜症とEDCとの関連を解明するための症例対照研究は、米国国立環境保健センタ

ーで実施されている研究と同一のプロトコールとし、血清中EDC類は同センターで測定を行うため、得られた結果については米国人との比較検討が可能であり、わが国のEDC曝露レベルとその健康影響についての位置づけを知ることができると考えられる。

E. 結論

わが国におけるEDC曝露の状況と曝露源を明かにする目的で、一般地域住民における48時間尿中のビスフェノールA排泄量を測定した結果、生活環境由来の暴露の存在を示唆する個人差が認められた。BPAと同様にエポキシ樹脂に由来する体内への摂取が考えられるBPADGEについて、職業曝露者の尿中BAP濃度の測定したが、BPADGEは代謝の過程でBPAにはならないことが認められた。健康影響評価のためのバイオマーカーとして末梢血白血球のCYP1B1のmRNA発現量を職業性PAH曝露者において測定した結果、曝露指標となる可能性が示唆された。PCBとがんに関する文献レビューでは、皮膚癌、肝癌、膵臓癌および非ホジキンリンパ腫のリスク上昇の可能性が示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

坪野吉孝、津金昌一郎：内分泌攪乱化学物質のヒト健康影響に関する疫学的アプローチ、ホルモンと臨床 1999;47:13-19.

Sasaki H, Oda M, Ohmura M, Akiyama M, Liu C, Tsugane S, Terashima Y, Tanaka T. Follow up of women with simple ovarian cysts detected by transvaginal sonography in the Tokyo metropolitan area. *British J. Obstetrics and Gynaecology*1999;106:415-420

Tsubono Y, Tsugane S, Gey F. Plasma antioxidant vitamins and carotenoids in five Japanese populations with varied mortality from gastric cancer. *Nutr. and Cancer.* 1999;34:56-61

Kobayashi M, Sasaki S, Hamada S G, Tsugane S.
Serum n-3 fatty acids, fish consumption and
cancer mortality in six Japanese populations in
Japan and Brazil. Jpn. J. Cancer Res.
1999;90:914-921

2. 学会発表

Tsugane S, Sasaki S, Sobue T, Baba S. Japan
public health center-based prospective study on
cancer and cardiovascular diseases(JPHC
STUDY) - baseline and follow-up surveys. The
15 International Scientific Meeting of the
International Epidemiological Association. 31
August-4 September 1999. Florence-Italy

Yamamoto S, Sobue T, Sasaki S, Baba S,
Tsugane S. Japanese exposure distribution
between and within area in JPHC STUDY
baseline data. The 15 International Scientific
Meeting of the International Epidemiological
Association. 31 August-4 September 1999.
Florence-Italy

Fahey M, Sasaki S, Kobayashi M, Akabane M,
Itoi Y, Takahashi T, Tsugane S. Seasonal
variation in dietary nutrient intake in regional
Japan. The 15 International Scientific Meeting of
the International Epidemiological Association. 31
August-4 September 1999. Florence-Italy

Kobayashi M, Sasaki S, Tsugane S. Geographic
differences in serum fatty and acid dietary fish
consumption among Japanese in Japan and Brazil.
The 15 International Scientific Meeting of the
International Epidemiological Association. 31
August-4 September 1999. Florence-Italy

G. 知的所有権の取得状況
該当せず

図1 一般地域住民における48時間尿中のビスフェノールA排泄量

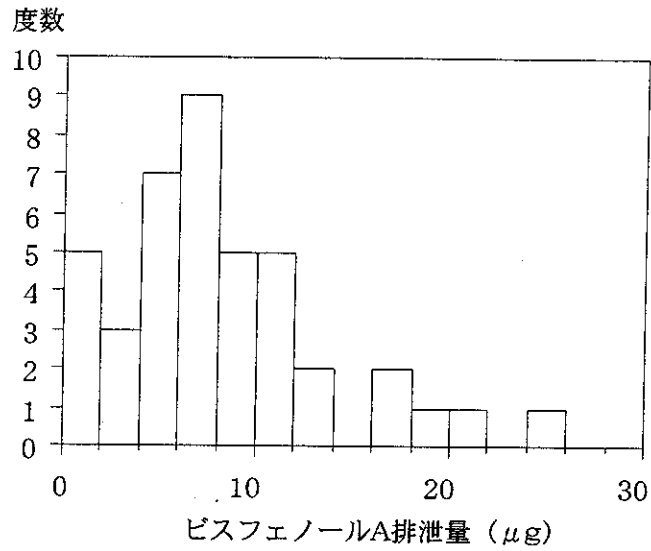


図2 ビスフェノールAジグリシジルエーテル曝露者と対照者の尿中BAP濃度

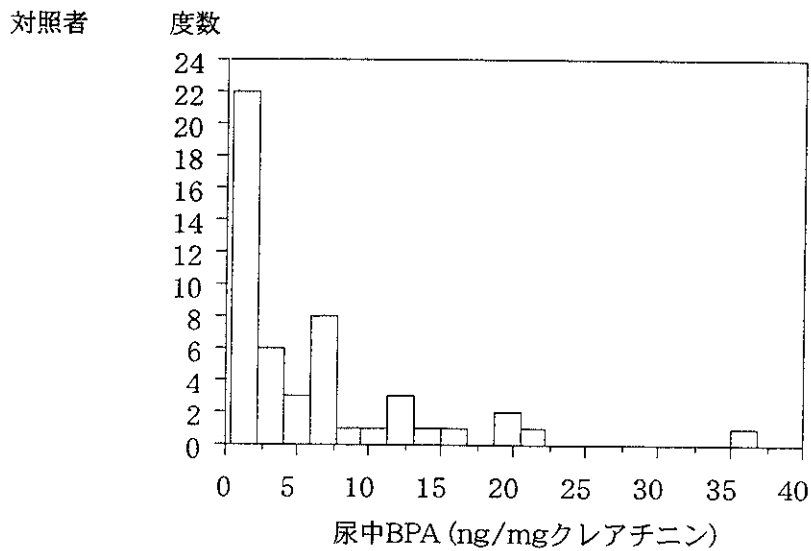
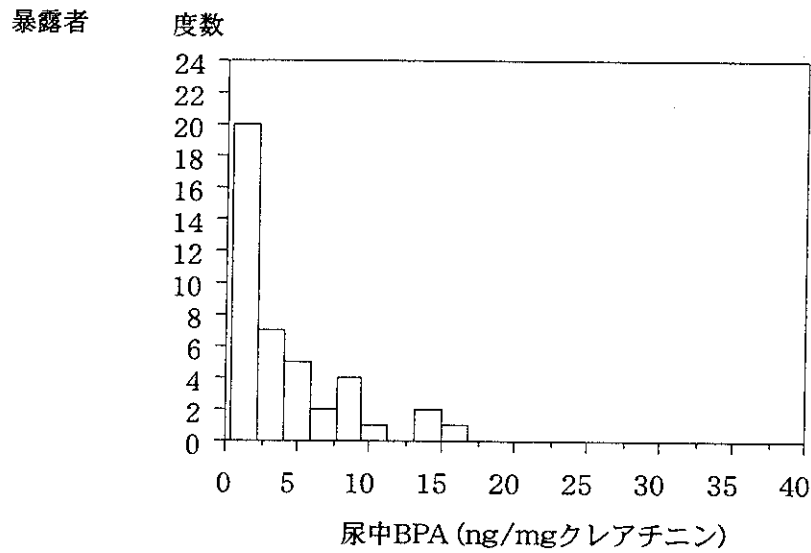
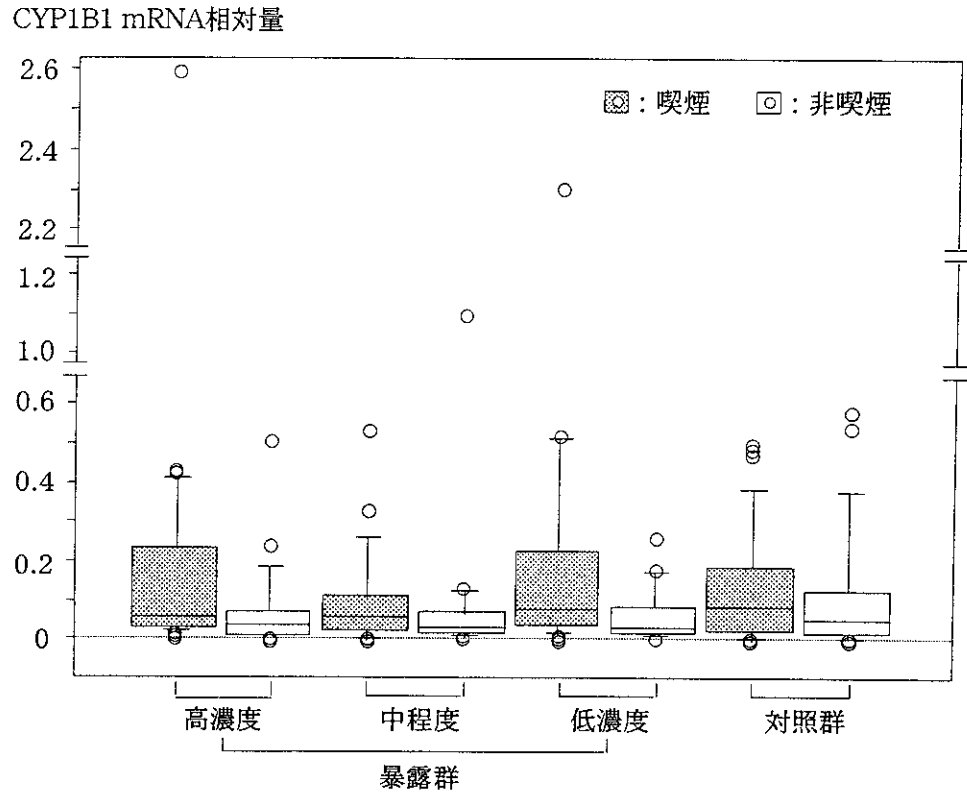


図3 コークス炉作業者と対照群における末梢血白血球中CYP1B1 mRNA量



内分泌かく乱化学物質のエストロジェン代謝系への影響評価に関する研究

分担研究者 兜 真徳 環境庁国立環境研究所上席研究官

研究要旨

内分泌かく乱物質によるエストロジェン代謝系への影響評価を目的として、以下の2つの調査を実施した。1つは、ダイオキシンへの曝露が疑われた集団における血中ダイオキシン濃度とリンパ球におけるCYC1a1, CYP1a2およびCYC1b1のmRNA発現量との関連評価である。今1つは、出産のため入院中の妊婦46名について、食事調査により魚、肉、乳製品などの摂取量推定をまず行い、それらの摂取量が多い人と少ない人10名を対象として、母乳中ダイオキシン濃度と尿中フタル酸エステル、ビスフェノールAを測定する。尿サンプルについては、さらにエストロジェンとその代謝物である2-及び16 α -ヒドロキシシエストロンを測定する。結果、前者については、血中ダイオキシン濃度と3種の代謝酵素mRNA発現量との相関を調べたが、明らかな相関は認められなかった。後者については、魚類等の摂取量と各内分泌かく乱物質との関係、母乳中ダイオキシン濃度と尿中エストロジェンとその代謝物との関係、同じ測定法で測定された集団における母乳中ダイオキシン濃度との比較など一連の検討を予定しているが、調査が予想以上に長引いたため、上記測定が遅れているため、結果については次年度報告する。

A. 研究目的

本分担研究では、内分泌かく乱物質としてダイオキシン類、フタル酸エステル、ビスフェノールA(可能であれば、さらに増加)を取り上げ、それらへの曝露による、とくにエストロジェン代謝系への影響評価を行うことを目的としている。初年度の平成11年度には、動物実験でダイオキシン曝露のバイオマーカーの候補とされているCYP類のmRNA発現量との関係を調べるため、ダイオキシンへの曝露が疑われる集団について、リンパ球のエストロジェン代謝酵素CYP1a1, CYP1a2, CYP1b1のmRNA発現量を測定し、血中ダイオキシン濃度との関連性を検討した。また、別途、脂肪摂取量とこれら内分泌かく乱物質曝露量との関係があるかどうかを調べるため、出産のため入院中の妊婦46名に食品別摂取頻度調査によって魚・肉・ミルク類の摂取量を推定した後、さらに、摂取量の多い人と少ない人10名から母乳と尿

サンプルを採取し、上記内分泌かく乱物質を測定している。

B. 研究方法

ダイオキシンへの曝露が疑われた男子90余名(年齢20-74才)を対象として、健康調査時に静脈血約10mlを採取し、瞬時に急冷凍し、以下の測定まで冷凍保存した。これらサンプルを用い、リンパ球中のエストロジェン代謝酵素(CYP1a1, CYP1a2 および CYP1b1)のmRNA発現量を、別途論文に記載の新たなPCR法を用いて定量した。

また、別途、出産のために入院中の妊婦46名を対象として、国立がんセンターで開発された栄養調査用紙を用いた食品別摂取頻度と同時に、母乳・尿調査への協力をお願いした。調査協力に承諾の得られた人10名を対象に母乳および尿を採取し、母乳中ダイオキシンおよび尿中フタル酸エステル、ビスフェノールAとエストロジェン代謝物(2-OH-

estrone, 16 α -OH-estrone) を測定中である。なお、上記調査依頼の時点において、調査内容を書面と口頭で説明し、承諾を得た。とくにダイオキシン測定には約2ヶ月を要するため、現在測定結果待ちの状態である。測定法の詳細と結果については、次年度報告する。

(倫理面への配慮)

対象者には、健康調査時に、文面と口頭において血液検査等に関するインフォームドコンセントを得た。

C. 研究結果

上記ダイオキシン曝露が疑われた集団における血中ダイオキシン濃度と CYP1a1, CYP1a2 および CYP1b1 の mRNA 発現量との有意な単相関関係は認められなかった。ただし、血中ダイオキシン濃度は、年齢によっても変動することが知られており、その他の変動要因も考慮しつつさらに解析中である。なお、血中ダイオキシン濃度は null~848 pg TEQ /g fat に分布しており、筆者が別途調べている汚染地域住民の濃度範囲 (null~30pg TEQ/g fat) と比較するとかなり高値の者が含まれていたが、これら血中ダイオキシン濃度の測定値については、測定機関ごとに変動が大きく、国内的にも、国際的にも問題があるところであり、今回用いた測定系の精度等えお含め、さらに検討中である。

また、2つ目の調査における母乳中ダイオキシンと尿中フタル酸エステル、ビスフェノール A、及びエストロジェンとその代謝物の測定は、少なくとも2ヶ月を要する状況であり、結果は次年度に報告する。

D. 考察

これまでの動物実験によれば、ダイオキシン投与によって、今回調べた CYP 類が誘導されることが知られている。しかし、今回の結果では、血中ダイオキシン濃度との有意な単相関関係は認められなかった。同様な検討は、イタリア・セベソの高曝露集団についても行われている

が、これまでのところ相関関係は明らかとされていない。

上記動物実験では1回投与の急性反応を調べているが、人集団では、主として食事を介して微量慢性摂取により死亡蓄積をしているダイオキシンへの反応を見ていることになる。

なお、次年度にはさらに対象者を拡大し、食事調査による高脂肪摂取者のスクリーニングをまず行い、生体試料の内分泌かく乱物質濃度等を調べるほか、そのうちの内分泌かく乱物質曝露濃度が大きく異なる対象者を区別して、エストロジェン受容体、Ah 受容体などについても、内分泌かく乱物質曝露との関係をさらに検討する。また、食事調査から内分泌かく乱物質の生体負荷量を推定する手法の検討などを行う予定であり、それらの結果を併せて報告する。

E. 結論

ダイオキシンへの曝露が疑われる集団について、ダイオキシン負荷に対応して活性が上昇する可能性が示唆されている (バイオマーカー) と考えられる CYP 類と血中ダイオキシン濃度との関連性を調べた結果、明らかな単相関関係は認められなかった。さらにダイオキシンの測定法、あるいは CYP 類の変動要因を考慮した解析を継続中である。また、食事調査による魚・肉・ミルク摂取と内分泌かく乱物質生体負荷量との関係、さらに生体負荷量とエストロジェン代謝系影響との関係などについての検討結果については、測定値が得られるのをまって解析し、報告する予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kabuto M, Akiba S, Stevens RG, Neriishi K and Land CE: A Prospective Study of Estradiol and Breast Cancer in Japanese Women. *Cancer Epidemiology, Biomarker and Prevention* (in press)

2. 学会発表

G. 知的所有権の取得状況 とくにない

分担研究報告書

食事・飲料水由来の内分泌かく乱化学物質の時系列的・空間的分析

分担研究者 山本 正治 新潟大学医学部長

研究要旨 食品由来の内分泌かく乱化学物質（EDC）がどの程度人体曝露に関与しているかを知るため、1994～99年にマーケットバスケット法で集めた食品（13群）について分析し、EDCの1日摂取量を推測した。分析EDCはPCB、BHC、DDT、DDEを含む10物質である。前出4物質は魚介類群、肉類・卵群に濃度が高いが、近年減少傾向を示した。1999年時点の1日摂取量（ μg ）はPCBで0.1318、DDE（DDT代謝物）は0.3031であった。その他のEDCは食品由来の曝露は無視できるとの結論をえた。

A. 研究目的

本研究は食品由来の内分泌かく乱化学物質（EDC）が現実にはどの程度あるのか、1994年から1999年までにマーケットバスケット方式で集めた食品で、EDCの10物質（後述）と、そのデータから試算した推定1日摂取量を知ることにある。

また過去6年間に汚染量がどのように変化したかを知ること、新潟の地域特性の有無を知ることとも目的の一つである。

B. 研究方法

1. 試料

EDCの分析に供した試料は、1994年～1999年の各年とも6月から7月に新潟市内の大型スーパーマーケットで食品を購入し、購入後直ちにマーケットバスケット方式の試料調整を行ったものである。この際用いた食品摂取量データは厚生省保健医療局地域保健・健康増進栄養課が発表している国民栄養調査の「食品群別摂取量（地域ブロック別）の北陸」のデータである。

食品群は13群に分けた。すなわち米、雑穀・芋、砂糖・菓子、油脂、豆・豆加工品、果実、有色野菜、野菜・海藻、嗜好品、魚介、肉・卵、乳・乳製品、加工食品である。

（倫理面への配慮）

本研究は生体試料や個人情報扱っていないことから、研究実施に際して、倫

理的問題がないことを特記する。

2. 分析したEDCの種類

PCB、HCB、BHC（ヘキサクロロシクロヘキサン）、DDT、DDE、アルドリン、エンドリン、ディルドリン、ヘプタクロール、ヘプタクロールエポキサイドの10物質である。ここでは、これらEDCの分析法については省略する。

C. 研究結果

表1～10に各EDC別濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）と、各食品群の摂取量（表11）を基に試算した各EDCの推定1日摂取量（ $\mu\text{g/day}$ ）を示す。

D. 考察

1. PCB

検出されたのは魚介類群（X）と肉・卵群（XI）で、魚介類群からは必ず検出され、その濃度は数ppb～数10ppbの範囲である。肉・卵群の検出濃度は魚介類より1/10程低く、1～数ppb程度である。この肉・卵群の汚染は、飼料等に魚介類が混入されていることによると推測される。またPCBの1日摂取量は0.02～0.6 μg の範囲であった。摂取量は近年減少傾向にある。

2. HCB

殆ど検出されず、稀に魚介類群（X）で数ppb検出される程度で、他の食品群からは全く検出されない。特に1995年以

降の試料から検出されないことから最近の汚染は少ないと推測される。

3. BHC

野菜・海草群(VIII)及び、魚介類群(X)で時々検出され、その検出レベルは0.2~10 ppb程度であり、現在も圃場等の土壌汚染があると推測される。また1994年には1ppb以下の濃度であるが、肉・卵類(XI)、乳・乳製品群(XII)及び、加工食品群(XIII)でも検出された。1995年以降は野菜・海草群(VIII)、魚介類群(X)以外からは検出されなかった。このことは汚染レベルが僅かではあるが、減少傾向にあるものと推測される。また残留BHCは α -体及び β -体で殆ど占められており、 γ -体と δ -体はごく僅かであった。試算したBHCの1日摂取量は0.1 μ gであった。

4. DDT

魚介類群(X)でしばしば検出され、1 ppb程度である。他の食品群では、有色野菜群(VII)で稀にDDT代謝物質のDDDが検出されることがあった。DDTの1日摂取量は0.02~0.24 μ gの範囲にあった。

5. DDE

DDTの代謝物質であるDDEは魚介類群(X)、肉・卵群(XI)で検出される。前者で1~数10ppb程度、後者で数ppb~10ppb程度である。また稀に有色野菜以外の野菜の群(VIII)で0.1~1ppb検出されることがある。DDEの1日摂取量は0.2~2.3 μ gの範囲にあった。

6. アルドリノ

全ての群で検出されなかった。

7. エンドリン

全ての群で検出されなかった。

8. ディルドリン

果実類群(VI)及び野菜・海草群(VIII)で、0.1~1ppbの範囲で稀に検出されることがあった。ディルドリンがスズキ等の近海産魚類から比較的高濃度に検出された報告があるが、今回魚介類から検出されていないので、その汚染は局所的なものであり、グローバルな汚染レベルはかなり低いものと推測する。

9. ヘプタクロール

全ての群で検出されなかった。

10. ヘプタクロールエポキサイド

1994年の雑穀・芋類群(II)、豆・豆

加工品群(V)、有色野菜群(VII)及び加工食品群(XIII)から検出された。その程度は0.2ppbであった。

E. 結論

PCB、BHC、DDT、DDEは魚介類群、肉類・卵群に濃度が高かったが、1994年に比べ近年は漸減傾向を示した。1999年時点の1日摂取量(μ g/day)は、PCBで0.1318、DDE(DDT代謝物)は0.3031であった。その他のEDCは食品由来の暴露は無視できるとの結論をえた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Yamamoto M, Serra I, Ogoshi K, et al. Epidemiology of Gallbladder and Bile Duct Cancers. Smith-Gordon and Nishimura, London, 1999.

2) Horii Y, Nakamura K, Yamamoto M, et al. Geographical variations in the concentration of biliary free fatty acids with anti-mutagenic action. Mutation Res 1999;444:41-7.

3) 山本正治, 遠藤和男, 中平浩人, 中村和利: 水道水源別にみたがん標準化罹患比の生態学的研究. 日衛誌 1999; 54:526-33.

4) 中平浩人, 山本正治: 肝内胆管癌の疫学. 肝・胆・膵フロンティア 基礎から臨床まで, 診断と治療社, 東京, 1999.

2. 学会発表

1) 山本正治: 内分泌攪乱化学物質のヒトへの影響に関する疫学的アプローチ. Forum Ecology 2000, 2000年2月, 東京.

G. 知的所有権の取得状況

該当せず

表1 PCBの1日摂取量(μg/g)

食品群	1994		1995		1996		1997		1998		1999	
	μg/g	μg/day	μg/g	μg/day	μg/g	μg/day	μg/g	μg/day	μg/g	μg/day	μg/g	μg/day
I 米	<0.0005		<0.0005		<0.0005		<0.0005		<0.0005		<0.0005	
II 雑穀・芋	<0.0005		<0.0005		<0.0005		<0.0005		<0.0005		<0.0005	
III 砂糖・菓子	<0.0005		<0.0005		<0.0005		<0.0005		<0.0005		<0.0005	
IV 油脂	<0.0005		<0.0005		<0.0005		<0.0005		<0.0005		<0.0005	
V 豆・豆加工品	<0.0005		<0.0005		<0.0005		<0.0005		<0.0005		<0.0005	
VI 果実	<0.0005		<0.0005		<0.0005		<0.0005		<0.0005		<0.0005	
VII 有色野菜	<0.0005		<0.0005		<0.0005		<0.0005		<0.0005		<0.0005	
VIII 野菜・海藻	<0.0005		<0.0005		<0.0005		<0.0005		<0.0005		<0.0005	
IX 嗜好品	<0.0005		<0.0005		<0.0005		<0.0005		<0.0005		<0.0005	
X 魚介	0.0066	0.5485	0.0089	0.1182	0.0059	0.0514	0.0026	0.0207	0.0153	0.1867	0.0116	0.1215
XI 肉・卵	<0.0005		<0.0005		0.0025	0.0094	0.0005	0.0021	0.0019	0.0134	0.0008	0.0103
XII 乳・乳製品	<0.0005		<0.0005		<0.0005		<0.0005		<0.0005		<0.0005	
XIII 加工食品	<0.0005		<0.0005		<0.0005		<0.0005		<0.0005		<0.0005	
総1日摂取量		0.5485		0.1182		0.0608		0.0228		0.2001		0.1318

表2 HCBの1日摂取量(μg/g)

食品群	1994		1995		1996		1997		1998		1999	
	μg/g	μg/day	μg/g	μg/day	μg/g	μg/day	μg/g	μg/day	μg/g	μg/day	μg/g	μg/day
I 米	<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001	
II 雑穀・芋	<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001	
III 砂糖・菓子	<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001	
IV 油脂	<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001	
V 豆・豆加工品	<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001	
VI 果実	<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001	
VII 有色野菜	<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001	
VIII 野菜・海藻	<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001	
IX 嗜好品	<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001	
X 魚介	0.0011	0.0914	<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001	
XI 肉・卵	<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001	
XII 乳・乳製品	<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001	
XIII 加工食品	<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001	
総1日摂取量		0.0914										

表3 ヘキサシクロヘキサン(BHC)の1日摂取量(μg/g)

食品群	1994		1995		1996		1997		1998		1999	
	μg/g	μg/day	μg/g	μg/day	μg/g	μg/day	μg/g	μg/day	μg/g	μg/day	μg/g	μg/day
I 米	<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001	
II 雑穀・芋	<0.0001		<0.0001		<0.0001		0.0001	0.0186	<0.0001		<0.0001	
III 砂糖・菓子	<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001	
IV 油脂	<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001	
V 豆・豆加工品	<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001	
VI 果実	<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001	
VII 有色野菜	<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001	
VIII 野菜・海藻	0.0002	0.0344	0.0001	0.0188	<0.0001		0.0005	0.0902	<0.0001		<0.0001	
IX 嗜好品	<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001	
X 魚介	0.0008	0.0665	0.0010	0.0862	0.0009	0.0776	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
XI 肉・卵	0.0004	0.0067	<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001	
XII 乳・乳製品	0.0003	0.0632	<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001	
XIII 加工食品	0.0004	0.0028	<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001	
総1日摂取量		0.1736		0.1050		0.0776		0.1088				

表4 DDTの1日摂取量(μg/g)

食品群	1994		1995		1996		1997		1998		1999	
	μg/g	μg/day	μg/g	μg/day	μg/g	μg/day	μg/g	μg/day	μg/g	μg/day	μg/g	μg/day
I 米	<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001	
II 雑穀・芋	<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001	
III 砂糖・菓子	<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001	
IV 油脂	<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001	
V 豆・豆加工品	<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001	
VI 果実	<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001	
VII 有色野菜	<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001	
VIII 野菜・海藻	<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001	
IX 嗜好品	<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001	
X 魚介	0.0012	0.0997	0.0003	0.0259	<0.0001		0.0002	0.0206	0.0032	0.2435	<0.0001	
XI 肉・卵	<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001	
XII 乳・乳製品	<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001	
XIII 加工食品	<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001	
総1日摂取量		0.0997		0.0259				0.0206		0.2435		