

表 2—モデルに用いた各種パラメータ

	パラメータ	略号	単位	値(文献 2)	値(文献 3)
結合	TCDD-CYP1A2	Kbnd	nM		7.5
	TCDD-Ah 受容体	Kb	nM		0.2
	TCDD-AhR 1A1 DRE	Kd1	nM		フィッティング*
	TCDD-AhR 1A2 DRE	Kd2	nM		フィッティング*
Hill	1A1 誘導	n1	—		4.0
係数	1A2 誘導	n2	—		4.0
誘導	1A2 代謝	ke	/h		0.04
	1A1 初期値	k01A1	nmol/g/hr		0.004
	1A1 最大値	kmx1	nmol/g/hr		0.365
	1A2 最大値	kmx2	nmol/g/hr		0.4
	1A2 初期値 コンパートメント1	k01A21	—		0.0×kmx2
	〃 コンパートメント2	k01A22	—		0.0×kmx2
	〃 コンパートメント3	k01A23	—		0.1×kmx2
	〃 コンパートメント4	k01A24			0.2×kmx2
	〃 コンパートメント5	k01A25			0.5×kmx2
	1A1 mRNA 誘導率初期値	K01A1m			0.045
	1A1 mRNA 誘導率率	kmx1m			250-300
	Ah 受容体量	bm1c	pmol/liver		7.82

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

ダイオキシンの健康影響と規制手法に関する研究

分担研究者 中井 里史 横浜国立大学助教授

研究要旨

昨年度実施した地域住民を対象とした血液中ダイオキシン類濃度測定結果に関して、職種間（農業、漁業、コントロール）で濃度比較を行った。その結果、漁業に携わる人の血液中ダイオキシン類濃度が高く、他研究と比べて Co-PCB 濃度が高かった。魚を他の職種よりも多く食べることによる影響と考えられる。しかし、同じ職業で、類似の生活行動パターンをとっているにも関わらず、個々人間で濃度差が認められた。このことから、より進んだリスク評価を行うため、また負荷量に及ぼす影響を調べるために、内的因子として考えられる CYP1A1 の遺伝子多型を調べることにした。現在、調査が進行中である。

A. 研究目的

ダイオキシンは体内蓄積性が非常に高い汚染物質である。従って、単に環境中の濃度把握に基づく曝露評価にとどまらず、これまでの蓄積量・負荷量に関する検討が必要である。実際に、血液中などのダイオキシン濃度レベルは、曝露量というよりも体負荷量を表していると考えられる。規制という観点から考えると、過去にどのくらい曝露していたのか、半減期を考慮した上でどのように体内に分布していくのか、などといった体内動態に関する検討も必要となる。

これらの観点から、平成 11 年度には研究の第一段階として、魚食による体負荷影響、さらには農薬散布による影響を調べるために、新潟県内において、漁業従事者および農業従事者を対象とした血液中ダイオキシン濃度測定を行った。

本報告では、採血調査そのものは昨年度に実施したが、濃度分析が今年度にまでわたってしまったために、昨年度報告書に記載する

ことができなかつた上記調査結果についてまず報告し、その結果を踏まえて今年度計画した、新規調査の概要などを記すこととする。

B. 研究方法

すでに昨年度の報告書に記載してあることであるので簡単に記載する。新潟県の某市に居住する 50 歳代の健康な男性で、調査の趣旨に賛同していただいた 30 名を調査対象者とした。30 名の内訳は、農業従事者 10 名、漁業従事者 10 名、そして比較対照として市役所職員 10 名である。採血に加えて、厚生省がんコホート研究や他のダイオキシン曝露調査で用いられている調査票をもとにして新たに作成した調査票への記入を行ってもらった。この調査票はダイオキシン曝露に影響を及ぼすと考えられる職歴・食事歴や現在の健康状態などを調べることを目的として作成したものである。

ダイオキシン類濃度分析は、株式会社島津テクノリサーチ（京都）に委託して実施し、

分析方法は、「ダイオキシン類長期大気暴露影響調査実施マニュアル」(案)(平成10年環境庁大気保全局)における血液に係わる分析方法に準じて行った(GC/MS分析)。またCo-PCBに関しては、ダイオキシン類の分析方法に準拠して行った。

分析対象物質としてはPCDDが27異性体(分離可能なものとして)、PCDFが57異性体(分離可能なものとして)、Co-PCBが12異性体(実測濃度はDi-ortho PCBも算出)の異性体濃度を分析することとした。

(倫理面への配慮)

本採血調査の実施に関しては、新潟大学医学部倫理委員会の承認を得て行い、上述のように採血は、医師の診察および本人の承諾を得た上で行った。

C. 結果および考察

対象者として、28人(農業従事者10人、漁業従事者10人、コントロール8人)の有効な血液サンプルが得られた。平均年齢は、

農業54.7歳、漁業53.5歳、コントロール53.6歳であった。調査票から得られた既往歴、喫煙歴等に職業群間で大きな違いは認められなかった。

多くの異性体に関してはほとんどの人で検出限界以下であった(表1)。そのため、PCDD/Fに関しては17異性体について、Co-PCBに関しては12異性体についてのみ集計を行うこととした。以下では個々の異性体についてではなく、PCDD/F、およびCo-PCBとして報告する。

血液中ダイオキシン類の平均濃度(TEQ換算値)は、PCDDが12.8pg-TEQ(WHO)/g-脂肪、PCDFが10.2pg-TEQ(WHO)/g-脂肪、Co-PCBが23.8pg-TEQ(WHO)/g-脂肪であった。

職業群間で血中濃度を比較すると、漁業従事者>コントロール>農業従事者の順に平均濃度が下がっていた(図1)。漁業従事者のレベルが他と比べて高いことから、さらにはPCDD/F濃度レベルよりも、Co-PCBレベ

表1. 異性体別濃度分析結果(実測濃度)

	平均値	NDの数		平均値	NDの数		平均値	NDの数		平均値	NDの数
T4CDDs			H7CDDs			P5CDFs			H6CDFs		
1368-T4CDD	1.33	1	1234679-	1.43	0	12468-,13468-		28	123468-	0.03	25
1379-T4CDD	0.46	5	1234678-H7CDD	12.30	0	23479-		27	124678-,134678-	0.58	9
1369-		28	O8CDD			12368-,12478-	0.26	14	134679-		28
1378-	0.02	27	O8CDD	222.04	0	13478-	0.04	25	124679-		28
1247-,1248-		28	T4CDFs			13467-	0.04	25	124689-	0.06	24
1247-,1268-	0.04	26	1368-T4CDF	0.11	12	13479-,12467-	0.03	25	123478-H6CDF	5.15	0
1246-,1249-	0.01	27	2468-	0.11	15	23469-	0.01	27	123678-H6CDF,123467-	7.60	0
2378-T4CDD,1469-	1.72	1	1468-,1378-,1347-	0.12	14	12479-		28	123479-		28
1279-		28	1247-	0.08	16	12347-		28	123679-		28
1237-,1238-,1234-	0.01	27	1367-	0.02	24	23468-	0.04	24	123469-		28
1236-		28	1379-		28	13469-	0.01	27	234678-H6CDF,123689-	3.19	0
1239-,1269-,1278-		28	1346-	0.03	22	12378-P5CDF	1.58	0	123789-H6CDF	0.20	21
F5CDDs			1248-,1348-,1246-	0.20	12	12348-,12469-		28	H7CDFs		
12468-,12479-	0.08	23	1237-,2368-	0.31	11	12367-		28	1234678-H7CDF	4.04	0
12368-	0.03	25	1478-,1268-,1467-	0.20	11	12379-		28	1234679-	0.08	23
12469-,12478-		28	1369-	0.01	27	23489-		28	1234689-	0.06	24
12379-,12369-		28	1238-	0.03	23	23478-P5CDF	16.78	0	1234789-H7CDF	0.45	8
12378-P5CDD	8.33	0	2349-,1236-,1234-,1278-	0.42	3	12369-		28	O8CDF		
H6CDDs			2467-	0.55	2	13489-,23467-	0.30	11	O8CDF	2.33	0
124679-,124689-		28	2378-T4CDF	1.22	0						
123468-	0.16	25	2347-,1469-	0.05	20						
123679-,123689-		28	2348-	0.09	20						
123469-		28	1349-,1279-,1267-,2346-	0.20	12						
123478-H6CDD	3.41	0	1249-,2367-	0.11	15						
123678-H6CDD	18.70	0	3467-	0.06	19						
123789-H6CDD	3.99	1									

単位 (pg/g-脂肪)
NDの数: 検出限界以下だった人数

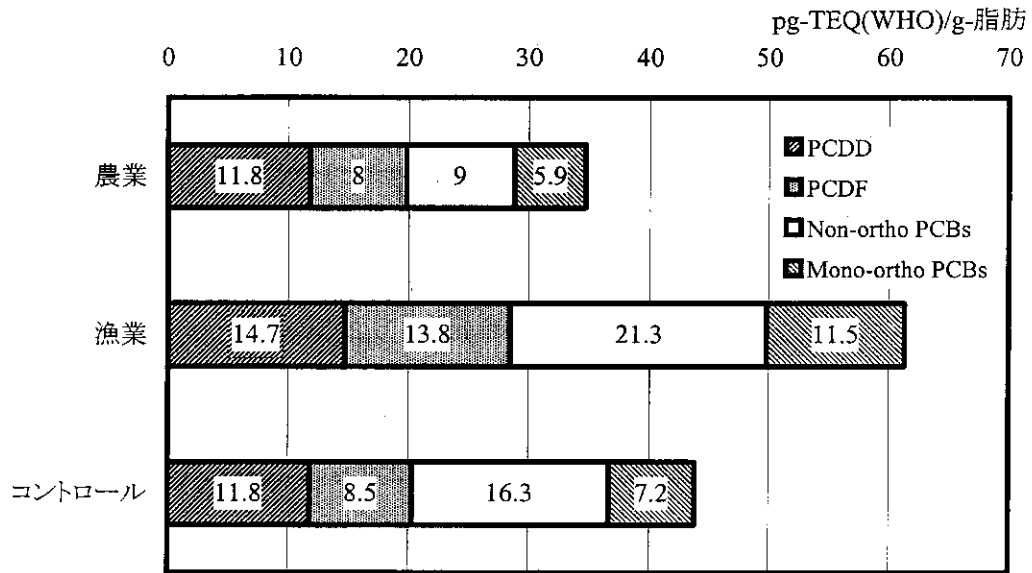


図1 職業群別ダイオキシン類濃度

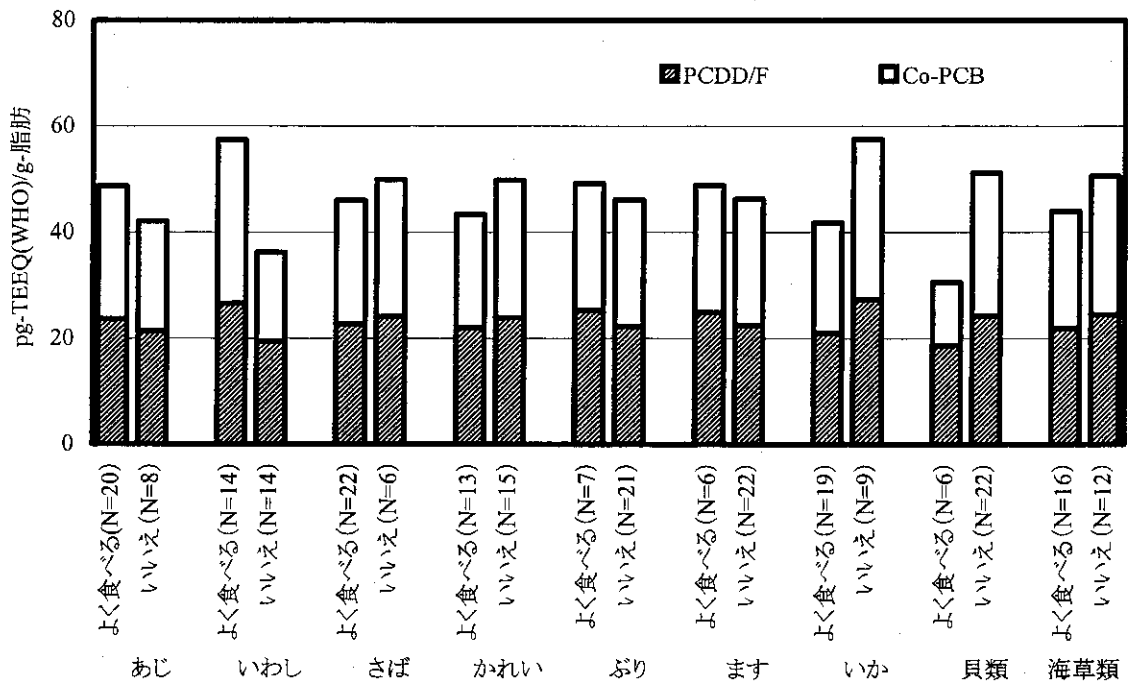


図2 魚の摂取状況別血中ダイオキシン濃度 (複数回答)

ルに差が認められることから、食事（魚食）の寄与が考えられたが、調査票データの解析からは、魚を多く食べるにより血液中ダイオキシン類濃度が上昇するような傾向は

認められなかった（図2）。農業従事者は、農薬散布を行うことによる職業曝露の影響を調べるための対象者であったが、農薬散布の影響は認められず、かえってコントロール

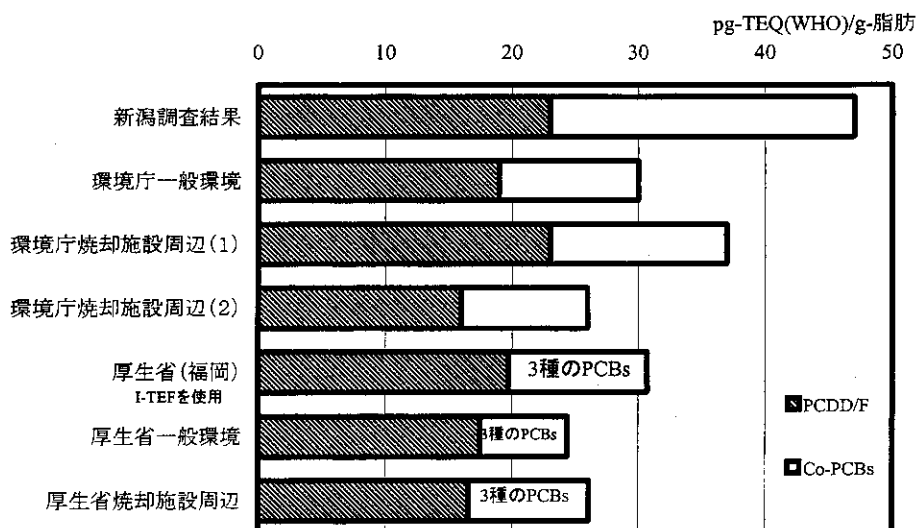


図3 血液中ダイオキシン濃度レベル(既存調査との比較)

よりも低い傾向にあった。また農薬散布面積とも関連性は認められなかった。

全体的傾向としては、環境庁等で行われた一般環境での結果に比べてやや高い結果となっており、その原因の多くは Co-PCB によるものと考えられた (図3)。

D. 平成12年度調査

上記のように、平成11年度実施の調査からは、平均的には漁業従事者の濃度が高いこと、農薬散布の影響はほとんど見受けられなかった。しかし、ここには結果を示していないが、個々人の調査結果を眺めると、同じ地区に居住し、職業や生活習慣などが同じであるにも係わらず、体内負荷量に差が認められることもあることから、食事、その他の曝露要因の他に、体内動態に影響を及ぼすであろう遺伝的素因などを検討することも、ダイオキシン負荷量を議論する際には必要であることが示唆されたと考える。

このため、平成12年度は体内のダイオキシン負荷量を調べるだけでなく、ダイオキシン類の体内動態や発がんメカニズムに対して影響すると考えられている薬物代謝酵素、

P450 (CYP1A1) の遺伝子多型を調べ、その頻度を把握するとともに、従来検討されてきた生活習慣や外部曝露以外に、遺伝的要因とダイオキシン類体負荷量との関係を調べることにした。以下に研究の概要を示すこととする。

E. 平成12年度調査計画

昨年度、職業群別の調査を行った対象者について、ダイオキシンの体内動態に関係すると考えられる p450 酵素のうち CYP1A1 遺伝子多型の測定を実施する。血液試料は、昨年度の調査において採取し、ダイオキシン濃度分析を行った後、余った血液を凍結保存しておいたものを用いる。

CYP1A1 分析実施前には、文書による説明を行い、承諾書に署名・捺印をいただいた方のみ分析を実施することとし、CYP1A1 の分析は新潟大学医学部にて行うこととした。実施に際しては、昨年度と同様に、新潟大学医学部倫理委員会の承認の上で実施することとしている。データ解析に関しては、得ら

れたデータをもとに、食物摂取、その他遺伝的素因の違いによる濃度の違いに対する検討を行う。しかし、本研究に関しては現在調査実施中であり、結果を報告するまでには至っていない。

本研究を実施することにより、外部環境要因に加えて、薬物代謝酵素遺伝子多型を指標とした遺伝的素因などのダイオキシン負荷量への寄与に関する知見を得ることができると考えている。そして、これらの情報を加味することで、より詳細な体内動態に関する検討やリスク評価を行えると考えている。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

中井里史、林 邦彦、山本正治. 血液、母乳中のダイオキシン濃度と関連要因－パイロット研究－. 日本公衆衛生雑誌 2000; 47(11): 835.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

H. 参考文献

中西準子（主任研究者）. 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）「ダイオキシンの健康影響と規制手法に関する研究（H11－生活－006）研究

報告書. 2000.

Neibert DW, McKinnon RA, Puga A. Human Drug-Metabolizing Enzyme Polymorphisms: Effects on Risk of Toxicity and Cancer. *DNA Cell Biol.* 1996; 15: 273-280.

I. 研究協力者

新潟大学医学部衛生学教室

山本 正治 教授

中村 和利 助手

土屋 康雄 研究生

様

血液中ダイオキシン濃度測定結果について

横浜国立大学環境科学研究センター

助教授 中井 里史

〒240-8501 横浜市保土ヶ谷区常盤台 79-7

Tel. 045-339-4364 Fax. 045-339-4373

先日はお忙しい中、標記調査にご協力いただきまして、ありがとうございました。大変遅くなりましたが、このほどようやく分析が終了いたしましたので、簡単ではありますが、測定結果に関してご報告させていただきます。また、結果をご覧になれる際のご参考までに、ダイオキシンに関する簡単な説明を添付させていただきました。

今回の測定結果に関しましては、今後の調査研究のための資料として活用させていただきたいと存じます。

I. 測定結果について

今回の測定では、29人の方にご協力をいただきました。あなたの血液中ダイオキシン濃度は以下の通りです。またご参考までに全員の平均値も併せて掲載しておきます。

	あなたの血液中濃度	ご協力いただいた方の平均値
1. ダイオキシン (ダイオキシン+フラン)		23
2. PCB		23
3. 総計 (ダイオキシン類)		46

・ 濃度は、「pg-TEQ/g-脂肪」という単位で表されています（新聞などで公表されて

いる結果では、これと同じものが用いられています)。これは、脂肪 1g 当りに含まれるダイオキシンの量を、毒性の強さを考慮して計算したものです。「pg (ピコグラム)」とは、1兆分の1グラムのことで、縦 500m×横 200m×深さ 10mのプールに1滴の水滴を落とした程度の量になります。

- ・ 前ページの表では、環境庁をはじめとして、多くの調査で行われている資料に基づき、「ダイオキシンとフランの合計」「コプラナ PCB」「ダイオキシン類」として濃度を示しています。

- ・ 比較のために、これまで日本全国で行われてきた血液中ダイオキシン濃度測定結果を別紙に示します (表およびグラフ)。

「1. ダイオキシン」の濃度に関しては、これまで行われてきた結果とほぼ同じ値が得られていると思います。

一方、「2. PCB」に関しては、これまでの調査結果より若干高めの値が得られています。従って、1と2を足し合わせた総計としてのダイオキシン類濃度も、やや高めの値となっています。

PCB 濃度がやや高くなっていることの原因としては、ご協力いただいた皆様は、沿岸部に居住されていることから、まわり回って魚に蓄積した PCB を摂取したことによる影響であろうと推測しています。しかし高いといっても、日本人において通常観察される範囲内にあり、今すぐ健康影響に関して問題視するようなレベルではないと考えています。

- ・ その他、ダイオキシン濃度に影響するような、さまざまな要因 (生活習慣や職業被爆など) に関しても調べてみましたが、特にダイオキシン濃度と関係しているようなものは見つかりませんでした。
- ・ 別添の説明にもありますように、ダイオキシンとは様々な化学物質の総称として考えられます。今回の測定では、これまで焦点が当てられなかったような物質に関しても分析を試みましたが、これまでの結果で見いだされたような物質以外には特別なものは見いだされませんでした。

II. ダイオキシンに関する基礎知識

1. ダイオキシンとは？

ダイオキシンは、たった一つの化学物質の名称ではありません。(ジベンゾ)ダイオキシン、(ジベンゾ)フラン、PCB(ピーシービー、PCBでもコプラナPCBと呼ばれるものです)といわれる化学物質の総称であり、「ダイオキシン類」と表現する方が正しいと思われます。さらには、ダイオキシン、フラン、PCBそれぞれの中にも、種々の存在形態があり、人をはじめとする生物に影響を及ぼす毒性の強さが異なっています。

そのため、単純に「どれくらいの量」であるか、というのではなく、「どのくらいの毒性があるのか」を表す形で濃度を示すことが、ダイオキシン類の場合、一般的となっています。このように毒性の強さとして表したものが「pg-TEQ/g-脂肪」というものです。

2. ダイオキシンはどこから発生するのか？

意図的にダイオキシン類を作ることはありません。焼却場や農薬等の化学物質工場などでの、燃焼過程や製造過程のなかで、不完全燃焼などによって「非意図的に」作られてしまうものです。特にいろいろなものを燃やすことから生じるダイオキシン類が重要視されてきています。ダイオキシン類が発生しないようにするためには、高温で燃やし、完全燃焼させることなどの対応が必要となってきます。

3. どのようにダイオキシンを摂取するのか？

工場などでできたダイオキシン類は、大気中・水質中・土壌中などに排出されます。マスコミ等などでは大気中や土壌中の濃度などが数多く報道され、工場や焼却場の周辺にお住まいになられる方の健康状態がクローズアップされています。

しかし、職業被爆の例を除き、一般の方はダイオキシン類のほとんどを、食事を通して摂取することになります(焼却場周辺といったような高濃度汚染地域にお住まいの方であっても、その摂取の多くは食事を介して行われるとされています)。大気中などに排出されたダイオキシンは、土壌や水の中に落下し、野菜などは土中からの水分吸収を通して、また魚介類は、水中でダイオキシンに汚染されたプランクトンなどを摂取することで、ダイオキシンが野菜や魚介類に蓄積していきます。そして最終的に、人間がこれらの食物を口にするわけです。

特に日本では、魚に蓄積されたダイオキシンを摂取することが重要視されてきてい

ます。

4. 一般的な人での血液中ダイオキシン濃度は？

人におけるダイオキシン濃度レベルに関する研究は、わが国においては始まったばかりとあってよく、十分なデータはまだないというのが現状です。参考までに、これまでに環境庁や厚生省が中心となっておこなった血液中濃度調査の結果を示しておきます。これによると、ダイオキシン（ダイオキシン+フラン）の濃度は、2.7～66（pg-TEQ/g-脂肪）の範囲にあり、PCB に関しては 2.1～47（pg-TEQ/g-脂肪）程度となっています。

5. ダイオキシンの健康影響は？

これまでに報告されているダイオキシンによる健康影響としては、発がん、流産の増加、塩素ざそう（ニキビ状の発疹）、奇形発生などがあります。しかしこれらの人への健康影響は、ベトナム戦争での枯れ葉剤作戦や、農薬工場の爆発、さらにはカネミ油症事件といったような、通常は起こり得ないような非常に高濃度汚染の影響として報告されているものです。今のところ、今日のわが国のような汚染レベルでは、大きな健康影響は認められていない、とあってよいのでしょうか。しかし、「健康影響はない」というよりも、「今日の科学では、健康影響を見いだせないだけである」といった見方もされており、今後の調査研究が必要であると報告されています。

資料 2 : 平成 12 年度調査計画書 (倫理委員会申請書等を含む)

ダイオキシン体負荷量とその要因に関する研究

研究計画書

作成日 : 平成 13 年 2 月 21 日

連絡先 : 横浜国立大学環境科学研究センター

中井 里史

〒240-8501 横浜市保土ヶ谷区常盤台 79-7

Phone: 045-339-4364

Fax: 045-339-4373

E-mail: nakai@kan.ynu.ac.jp

研究の背景

近年わが国では、ダイオキシン問題は大きな社会問題となっている。しかし、その健康影響に関する知見は十分とは言えず、多くの動物実験結果に基づき、種々の憶測が飛び交っているのが現状であると考えられる。ダイオキシン規制のための基礎材料を提供するためにも、現実的な観点から、ダイオキシンのリスクを正確に評価することが必要と考える。そのためには人に対する曝露評価や健康影響評価データが必要となってくる。

このような観点から、平成 11 年度より 3 年間の計画で、厚生科学研究費補助金（生活安全総合研究事業）による「ダイオキシンの健康影響と規制手法に関する研究（代表研究者：横浜国立大学環境科学研究センター教授 中西準子）」が計画された¹⁾。この研究の中で、人への曝露量、体負荷量などを把握するための調査研究が行われる。以下の研究は、このような趣旨に基づき行われているものである。

ダイオキシンは体内蓄積性が非常に高い汚染物質である。従って、単に環境中の濃度把握に基づく曝露評価にとどまらず、これまでの蓄積量・負荷量に関する検討が必要である。実際に、血液中などのダイオキシン濃度レベルは、曝露量というよりも体負荷量を表していると考えられる。規制という観点から考えると、過去にどのくらい曝露していたのか、半減期を考慮した上でどのように体内に分布していくのか、などといった体内動態に関する検討も必要となる。

これらの観点から、平成 11 年度には研究の第一段階として、魚食による体負荷影響、さらには農薬散布による影響を調べるために、新潟県内において、漁業従事者および農業従事者を対象とした血液中ダイオキシン濃度測定を行った。平均的には漁業従事者の方が濃度は高いこと、農薬散布の影響はほとんど見受けられなかった²⁾。さらには、PCDD/F の濃度に関しては、厚生省や環境庁などが中心となって行われている調査結果と比べてもさほど濃度に違いが認められないが、Co-PCB の濃度が高い傾向にあることも見いだされた²⁾。同じ地区に居住し、職業や生活習慣などが同じであるにも係わらず、体内負荷量に差が認められることから、食事、その他の曝露要因の他に、体内動態に影響を及ぼすであろう遺伝的素因などを検討することも、ダイオキシン負荷量を議論する際には必要であることが示唆された。

以上より、体内のダイオキシン負荷量を調べるだけでなく、ダイオキシン類の体内動態、さらには発がんメカニズムに対して影響すると考えられている薬物代謝酵素、P450 (CYP1A1³⁾) の遺伝子多型を指標とする遺伝的要因との関連を調べ、体内動態研究に資するために以下のような研究を計画した。

目的

ダイオキシンの健康へのリスク評価、さらには規制策定に資することを念頭におき、生活習慣や過去の曝露歴に加えてダイオキシン体負荷量に影響を及ぼす要因を把握するために、ダイオキシン体内動態に関係すると考えられている P450 遺伝子多型を調べその頻度を把握するとともに、従来検討されてきた生活習慣や外部曝露以外に、遺伝的要因と体負荷量との関係を調べる。

調査概要

1. 昨年度新潟県内で職業群別の調査を行った対象者について、ダイオキシンの体内動態に関する p450 酵素のうち CYP1A1 遺伝子多型測定を実施する。血液試料は、昨年度の調査において摂取・ダイオキシン濃度分析を行った後、余った血液を凍結保存しておいたものを用いる。また CYP1A1 の分析は新潟大学医学部にて行う。
2. CYP1A1 分析実施前には、文書による説明を行い、承諾書に署名・捺印をいただいた方にのみ分析を実施する。

本研究より期待される知見

薬物代謝酵素遺伝子多型を指標とした、遺伝的素因などの環境要因以外のダイオキシン負荷量への寄与に関する知見をえることができると考える。

データ解析

得られたデータをもとに、食物摂取、その他遺伝的素因の違いによる濃度の違いに対する検討を行う。

倫理およびプライバシーの保護

本研究の対象者は、研究の趣旨に賛同し、対象として参加することに対して自由意志に基づき同意・承諾した者だけが対象者となる。対象者には、書面によるインフォームド・コンセントを得ることとする。承諾書には下記の内容を含めることとする。

①本調査の目的と方法

②プライバシーの保護

研究にて入手した個人に係わるすべての情報は、研究組織の研究者のみがアクセスできるものとし、個人情報データ（氏名、住所等）と測定データは分割して保存される。また、得られたすべての情報は研究目的以外には使用されず、研究結果はすべて個人が同定できない、主として統計解析結果の形としてのみ公表される。

本研究の実施に関しては、新潟大学医学部倫理委員会の審査を経てから実施されるものとする。

結果の公表

結果の公表は、医学や環境学の専門雑誌、および国内外の学会における発表を通じて行う。また、厚生省研究班報告書の形でも発表される。

研究スケジュール

1. 対象者への試料分析願い（3月）
2. 分析・報告（3～4月）

研究組織

横浜国立大学環境科学研究センター助教授	中井里史（責任者）
横浜国立大学環境科学研究センター教授	中西準子
新潟大学医学部衛生学教室教授	山本正治
群馬大学医学部保健学科基礎医療学助教授	林 邦彦
新潟大学医学部衛生学教室研究生	土屋康雄
新潟大学医学部衛生学教室助手	中村和利

参考文献

1. 中西準子（主任研究者）. 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）「ダイオキシンの健康影響と規制手法に関する研究（H11-生活-006）. 2000.
2. 中井里史, 林 邦彦, 山本正治. 血液、母乳中のダイオキシン濃度と関連要因 —パイロット研究—. 日本公衆衛生雑誌 2000; 47(11): 835.
3. Nebert DW, McKinnon RA, Puga A. Human Drug-Metabolizing Enzyme Polymorphisms: Effects on Risk of Toxicity and Cancer. *DNA Cell Biol.* 1996; 15: 273-280.

平成13年3月9日

新潟大学医学部
倫理委員会委員長 殿

申請者名 中村 和利 印
所 属 衛生学教室
職 名 助手

※ 受付番号

		所属の 長 印
1 審査対象	実施計画	出版公表計画
2 課題名	ダイオキシン体負荷量とその要因に関する研究	
3 主任研究者名 中井 里史	所属 横浜国立大学環境科学研究センター	職名 助教授
4 分担研究者名 山本 正治 中西 準子 林 邦彦 土屋 康雄 中村 和利	所属 新潟大学医学部衛生学教室 横浜国立大学環境科学研究センター 群馬大学医学部保健学科基礎医療学 新潟大学医学部衛生学教室 新潟大学医学部衛生学教室	職名 教授 教授 助教授 研究生 助手
5 研究等の概要 厚生科学研究費補助金（生活安全総合研究事業）による「ダイオキシンの健康影響と規制手法に関する研究（代表研究者：横浜国立大学環境科学研究センター教授 中西準子）」の中で、平成11年度には、魚食による体負荷影響等を調べるために、両津市内において、漁業従事者および農業従事者を対象とした血液中ダイオキシン濃度測定を行った。今年度から次年度にかけては、上記調査で得られた結果をもとに、生活習慣や過去の曝露歴以外のダイオキシン体負荷量に影響を及ぼす要因を検討するために、ダイオキシン体内動態に関係すると考えられている CYP1A1 遺伝子多型を調べ、酵素誘導に関する遺伝的素因があるのかどうか、さらにはダイオキシン体負荷量との関係を調べる。		
6 研究等の対象及び実施場所 昨年度の両津市での血液中ダイオキシン濃度調査対象者について、ダイオキシン濃度委託先である(株)島津テクノリサーチに保存されている血液を用いて、本人の了承を得た後に CYP1A1 遺伝子多型の分析を行う。分析は新潟大学医学部にて行う。		

- 注意事項
- 1 審査対象欄は、非該当部分を消して下さい
 - 2 審査対象となる実施計画書、又は出版公表計画書のコピーを添付して下さい
 - 3 ※印欄は記入しないこと

7 研究等における医学倫理的配慮について（Ⅰ～Ⅲは必ず記入のこと）

Ⅰ 研究等の対象とする個人の人権擁護

今日、ダイオキシンによる環境汚染および健康影響に関する問題は、科学的な議論の枠を超えて社会問題へと発展してしまっている。いまだ不確かな点が多いにも係わらず、種々の憶測が、確信として飛び交っているというのが現状であろう。このため、血液中の濃度を測定し、個人の測定結果が他人に知れてしまうと、一種の差別化につながる恐れもある。従って個人データの取扱いには十分な注意が必要であるとともに、厳重な管理が必要不可欠となる。

本研究では、採血をする際には、あらかじめつけられた調査番号によってのみ行っており、個人情報外部に漏れる危険性を減じるとともに、研究にて入手した個人に係わるすべての情報は、研究組織の研究者のみがアクセスできるものとし、個人情報データ（氏名、住所等）と測定データは分割して保存されている。また、得られたすべての情報は研究目的以外には使用されず、研究結果はすべて個人が同定できない、主として統計解析結果の形としてのみ公表される。

調査対象者として選んだ人のうち、自由意志に基づく同意が得られた人だけが対象者になりうるが、いつでも調査への協力を取りやめることを認めており、対象者の人権は侵害されていないものと確信する。

Ⅱ 研究等の対象となる者に理解を求め同意を得る方法

別添の資料を用いて、調査研究の背景、目的、調査方法、結果公表方法などを説明する。本研究の対象者は、研究の趣旨に賛同し、対象として参加することに対して自由意志に基づき同意・承諾した者だけが対象者となる。対象者には、書面によるインフォームド・コンセントを得ることとする。説明書には下記の内容を含めることとする。

- ①本調査の目的と方法
- ②対象者の選択方法
- ③プライバシーの保護
- ④非承諾の自由

なお今回の調査は、保存血液試料の使用ということでもあり、対象者の方にわざわざどこかに集合していただくようにすることは、かえって負担をかけるといった側面もあることから、説明書および同意書を返信用封筒とともに送付し、郵送により同意を得ることとする。

Ⅲ 研究等によって生ずる個人への不利益並びに危険性と医学上の貢献の予測

今回の調査自体は、健康影響に関して直接議論しているものではないが、薬物代謝酵素を指標とした遺伝的素因などの環境要因以外のダイオキシン負荷量への寄与に関する知見を得ることが期待できる。これにより、曝露評価を行う上での調査方法論、さらには健康影響把握のための調査実施に際して、有益な情報を得ることができると考える。

プライバシーに関しては、上述したように、厳重に情報の管理をすることから、個人に不利益は生じないと確信している。

Ⅳ その他

様

血液中酵素成分調査（保存血液使用）のお願い

昨年は血液中ダイオキシン濃度測定にご協力いただきありがとうございました。これまでに多くの解析を実施し、いくつか有意義な結果をえることができました。改めてここに感謝いたします。

一方で、どうしても現状データだけでは分からないこともでてきました。研究グループの中で相談いたしましたが、追加データを集めて、再解析した方が良かろうとの結論に達しました。改めて、皆様にご協力、ご承諾をいただきたく、ここに手紙をしたためました。

今回は、採血や調査票への記入をお願いするというものではありません。

昨年採取させていただいた血液は、全部をダイオキシン濃度分析用に使用してしまったわけではなく、その一部は未使用のまま分析委託先であった㈱島津テクノリサーチに保存されております。この保存されている血液を用いて、ダイオキシン濃度に影響すると言われている薬物代謝酵素チトクローム P450 (CYP1A1 と略します) の遺伝子多型を測定したいと考えています。これを調べることで、体内でのダイオキシン濃度レベルの違いに関する有益なデータが得られるものと、研究グループ一同、確信しております。

血液中 CYP1A1 の分析は、島津テクノリサーチではなく、新潟大学医学部にて行われます。本調査結果は統計的に処理されますので、個人の方のお名前が公表されることは一切なく、ご協力いただいた皆様へご迷惑をおかけすることはありません。また保存血液をこれ以外に無断で使用することはありませんし、得られた結果に関しては、後日、ダイオキシン濃度結果との関係もあわせて、ご報告させていただきます。

本調査の趣旨をご理解いただき、ご協力いただけますようお願い申し上げます。なお、調査にご協力いただいた方には、些少ではありますが、謝礼として1万円を差し上げます（後日、現金書留にて送付させていただきます）。

ご協力いただける場合は、別紙の同意書に署名・捺印の上、同封の封筒にて、3月20日までにご返送ください。なお、ご承諾いただけない場合でも、何ら不利益はありません。またご承諾された後からでも、ご承諾を取りやめることができます。どうぞよろしくお願いいたします。

「ダイオキシンの健康影響に関する疫学調査」

主任研究者 横浜国立大学環境科学研究センター助教授 中井 里史

分担研究者 新潟大学医学部教授 山本 正治

この研究は「平成12年度厚生科学研究 ダイオキシンの健康影響と規制手法に関する研究（代表研究者：横浜国立大学環境科学研究センター教授 中西準子）」の一部として行われています。

問い合わせ先： 新潟大学医学部衛生学教室

TEL. 025-227-2124

承 諾 書

横浜国立大学環境科学研究センター助教授

中井 里史 殿

私は、別紙「ダイオキシンの健康影響に関する疫学調査 ー血液中酵素成分調査ー」の内容について書面により説明を受け、研究協力に関する諸条件を理解しました。保存されている私の血液を、横浜国立大学環境科学研究センター助教授が実施するCYP1A1分析のために提供することを承諾します。

平成 年 月 日

住所 _____

氏名 (署名) _____ 印

ダイオキシンの健康影響と規制手法に関する研究

「医療従事者を対象とした女性の健康に関する疫学研究－群馬パイロット研究－」

における母乳および血液中のダイオキシン類濃度測定

分担研究者 林邦彦*、中井里史**

* 群馬大学医学部保健学科医療基礎学助教授

** 横浜国立大学環境科学研究センター助教授

研究要旨：女性でのダイオキシン類曝露の影響は、発癌のみならず、不妊・出生性比・子宮内膜症などリプロダクティブ・ヘルス、また生体内濃縮が考えられる母乳を通じての乳児での高濃度曝露など、検討すべき点はまだ多い。そこで、まず一般女性における薬剤としての外因性ホルモンの利用実態とリプロダクティブ・ヘルスの現状を把握するため、「医療従事者を対象とした女性の健康に関する疫学研究－群馬パイロット研究－」を実施した。また、当研究対象者のうち、出産後 10 か月以内の授乳中の者を対象とし母乳中および血液中のポリ塩化ジベンゾパラダイオキシン、ポリ塩化ジベンゾフラン、コプラナーPCB の 99 の各異性体濃度を測定した。いずれの対象者においても、血液中にくらべ母乳中濃度が高い値を示した。

A. はじめに

ひとの健康に対するダイオキシン類のさまざまな影響について検討されてきた。その第一が発癌であり、いくつかの疫学研究データやそれらをもとにしたモデル解析によって、規制値が発表されている。しかし、女性でのダイオキシン類曝露の影響は、発癌のみならず、不妊・出生性比・子宮内膜症などリプロダクティブ・ヘルス、また生体内濃縮が考えられる母乳を通じての乳児での高濃度曝露など、検討すべき点はまだ多い。

日常生活におけるダイオキシン類の影響を検討する際、高濃度の曝露を受けた集団のみならず、一般の集団を対象にした疫学研究による評価が欠かせない。しかしながら、対象となる各個人のダイオキシン類への曝露量の推定および健康事象評価の両面で、これら疫学研究の実施は容易なものではない。特に、比較的低濃度の長期的曝露の影響を疫学的に評価するには、より困難さを伴う。そのため、現在までの代表的なダイオキシン類に関する疫学研究は、セベソ¹⁾、²⁾ など事故に

よる高濃度曝露や職業曝露などに基づいたものが多い。

そこで、当分担研究では、低濃度の曝露しか受けていない一般集団を想定し、曝露量推定として、血液や母乳といった生体試料のダイオキシン類濃度の利用可能性を検討することとした。これら生体試料のダイオキシン類濃度値は、ひとにおける PBPK モデル検討の基礎的データとなる。

また、当分担研究で検討する健康事象は、ダイオキシン類の影響について未だ議論のある女性のリプロダクティブ・ヘルスへの影響に焦点をあてることとした。ダイオキシン類など性ホルモン様作用をもつ物質のみならず、外因性ホルモンとして一般女性も性ホルモン自体に曝露する。その代表的な例が、経口避妊薬とホルモン補充療法である。そこで、一般女性集団における外因性ホルモン使用状況およびリプロダクティブ・ヘルスを調査する「医療従事者を対象とした女性の健康に関する疫学研究－群馬パイロット研究－」³⁾ を実施し、一部の対象者から生体資料の提供を受け