

厚生省科学研究費補助金（生活安全総合研究事業）
分担研究報告書

婦人科腫瘍性疾患と子宮内膜症との関連に関する検討

分担研究者 山下幸紀 国立札幌病院 診療部長
研究協力者 石谷敬之 国立札幌病院 産婦人科

研究要旨 対照疾患である子宮頸癌と良性疾患に比較し、子宮体癌と腺筋症との間に関連が認められた。

A. 研究目的

前年度の研究で卵巣癌（明細胞腺癌、類内膜腺癌）と子宮内膜症との関連が示唆された。そこで子宮体癌、子宮頸癌および婦人科良性疾患と子宮内膜症および子宮腺筋症との関連を再検しその関係を明らかにする。

B. 研究方法

1996年から1998年に当科で子宮全摘以上の手術が施行された症例を対象とし、病理組織標本を見直す。各疾患と子宮内膜症および子宮腺筋症との合併頻度を検討する。

C. 研究結果

対象は良性疾患370例、子宮体癌77例、子宮頸癌100例であった。各疾患の子宮内膜症の合併率は、良性疾患10.0%、子宮体癌2.6%、子宮頸癌1.0%であった。子宮腺筋症の合併率は、良性疾患26.4%、子宮体癌36.4%、子宮頸癌21.0%であった。子宮腺筋症は子宮内膜症と比較し、高齢者にも合併が確認された。（表1, 2, 3）

D. 考察

子宮体癌において子宮腺筋症合併率が対照疾患である良性疾患、子宮頸癌に比較し高率に認められた。子宮体癌および子宮頸癌と比較すると卵巣明細胞腺癌

の子宮内膜症合併率は明らかに高率であった。

E. 結論

子宮体癌と子宮腺筋症にはその合併率から何らかの関係があることが示唆された。全体の症例数を増やしてより詳細な検討が必要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

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

表1 症例

良性疾患	子宮腫瘍	347例
	卵巣腫瘍	24例
	子宮脱	11例
	その他	8例
悪性腫瘍	子宮体癌	77例
	子宮頸癌	100例
	卵巣癌	4例

表2. 各疾患の年代別子宮内膜症合併率

	良性		体癌		頸癌	
	割合	例数	割合	例数	割合	例数
20代	0%	(0/1)	0%	(0/2)	0%	(0/2)
30代	13.9%	(5/36)	0%	(0/1)	0%	(0/31)
40代	11.1%	(31/277)	6.3%	(1/16)	3.1%	(1/32)
50代	5.1%	(3/59)	3.1%	(1/32)	0%	(0/19)
60代	0%	(0/6)	0%	(0/15)	0%	(0/14)
70代	0%	(0/9)	0%	(0/8)	0%	(0/2)
80代	0%	(0/2)	0%	(0/3)	---	(---)
全年齢	10.0%	(39/390)	2.6%	(2/77)	1.0%	(1/100)

表 3. 各疾患の年代別子宮腺筋症合併率

	良性		体癌		頸癌	
20代	0%	(0/1)	0%	(0/2)	0%	(0/2)
30代	27.8%	(10/36)	0%	(0/1)	3.2%	(1/31)
40代	28.5%	(79/277)	37.5%	(6/16)	21.9%	(7/32)
50代	22.0%	(13/59)	50.0%	(16/32)	31.6%	(6/19)
60代	16.7%	(1/6)	20.0%	(3/15)	42.9%	(6/14)
70代	0%	(0/9)	25.0%	(2/8)	50.0%	(1/2)
80代	0%	(0/2)	33.3%	(1/3)	---	(---)
全年齢	26.4%	(103/390)	36.4%	(28/77)	21.0%	(21/100)

厚生省科学研究費補助金（生活安全総合研究事業）
分担研究報告書

ダイオキシン類の子宮内膜症への影響に関する研究
（実験モデルマウスを用いて）

分担研究者	旭川医科大学産婦人科助教授	千石一雄
研究協力者	旭川医科大学産婦人科助手	田熊直之
研究協力者	旭川医科大学産婦人科	王 暁芳

研究要旨

以前よりダイオキシン類の子宮内膜症への関与が検討されているが、統一された見解は未だない。最近の報告ではダイオキシン類の抗エストロゲン作用により、子宮内膜症への関与は否定的な報告が散見される。今回我々は、子宮内膜症の進展にダイオキシン類が関与しているか否かを子宮内膜症モデルマウスを作成し、*in vivo*での詳細な検討を行う。また、関与が示唆される場合、それが AhR を介する系により働いているかどうかを AhR 欠失マウス（場合により過剰発現マウス）をもちいて分子遺伝学的に検討する。

A, 研究目的

子宮内膜症の進展にダイオキシン類が悪影響をおよぼしているか否かを子宮内膜症モデルマウスを作成し、*in vivo*で検討する。

B, 研究方法

子宮内膜症モデルマウスは Foster (1997) らの外科的誘発方法を改変し子宮内膜の同種移植法によって子宮内膜症性嚢胞を作成する。マウスは近系交配である C57BL6 の F2 世代で統一する。コントロールとして子宮内膜自家移植、子宮漿膜面移植、腸管内膜移植、卵巣摘除マウスを設定する。移植後 2、3、7 週間後、再開腹を施行し、嚢胞の大きさ、内膜症性癒着等を検討し、また組織

学的にも解析する。

モデルマウスに TCDD を各種濃度、経路で投与し、子宮内膜症性嚢胞の大きさ、内膜症性癒着等を同様に検討し、また組織学的にも解析、比較を行う。上記投与により子宮内膜症が増悪した場合、AhR および下流遺伝子群の発現量の検討を行い、実際に増悪に影響していると考えられる遺伝子を同定する。上記投与により子宮内膜症の増悪がない場合、AhR transgenic mouse を作成し、TCDD 投与により内膜症への影響が現れるかを検討する。

C, 研究結果

- (1) 同種移植法の 90%以上 (11/12) に子宮内膜症性嚢胞を作成できた。
組織学的 (HE 染色) にも嚢胞壁に腺管構造が確認された。
- (2) 同種移植の 17% (2/12) に子宮内膜症性の癒着を認めた。
- (3) 移植手術後の週数(2-7)で肉眼的な差はなかった。
- (4) 自家移植法でも同様な所見であった。
- (5) コントロールとしの子宮内膜自家移植、子宮漿膜面移植、腸管内膜移植、卵巣摘除マウスではいずれも子宮内膜症性嚢胞の発生を認めなかった。

D, 考察

Foster (1997)らの外科的誘発方法により効率よく子宮内膜症性嚢胞を作成することが可能であることが確認され、部分的に子宮内膜症の発生仮説である子宮内膜移植説を支持する結果であった。また今後の研究において、同種移植法でも十分に評価に耐えうるモデルマウスであると考えられる。今後このモデルマウスに実際にダイオキシン類を投与し検討する。

E, 結論

現在までに明らかになった新知見はない。

F, 研究発表

1. 論文発表なし

2. 学会発表なし

G. 知的所有権の取得状況

特許取得なし

実用新案登録なし

その他なし

厚生省科学研究費補助金（生活安全総合研究事業）
分担研究報告書

正常卵巣、卵巣子宮内膜症、卵巣癌におけるダイオキシン類レセプターAHR, ARNTの発現と卵巣癌細胞株におけるダイオキシン類代謝酵素CYP1A1のTCDD投与による発現誘導に関する研究

分担研究者	山下剛	旭川医科大学産婦人科助手
研究協力者	趙亜微	旭川医科大学産婦人科
	加藤育民	旭川医科大学産婦人科

研究要旨

昨年度の研究によりダイオキシン類代謝酵素であるCYP1A1の遺伝子多型が子宮内膜症の発生頻度に影響を与える可能性を持つことが明らかになった。このため正常卵巣、卵巣子宮内膜症被膜および卵巣明細胞癌株における、ダイオキシン類レセプターであるAHR, ARNTの発現を検討した結果、いずれの組織にもAHR, ARNT遺伝子発現が認められ、ダイオキシン類がこれらの因子と結合し、正常卵巣組織のみならず子宮内膜症組織あるいは卵巣癌細胞にも影響をおよぼしうることが明らかとなった。またこれらの細胞組織ではTCDDの投与量および投与期間に依存してダイオキシン類代謝酵素CYP1A1遺伝子の発現量が増加することも明らかとなり、生体内での大量曝露あるいは長期間曝露によるダイオキシン類の影響拡大が示唆される結果となった

A, 研究目的

昨年度の研究でダイオキシン類代謝酵素CYP1A1遺伝子のSNPにより子宮内膜症の発症リスクが異なる可能性が示唆された。また数例の検討ではあるが、卵巣明細胞腺癌患者の血液より比較的高濃度のダイオキシン類が検出されたことから、今年度はダイオキシン類が実際の生体に対しておよび特定の疾患に対してどのような作用を示すか基礎的な検討が必要であると考えられた。生体内

でダイオキシン類が作用するためには、まずダイオキシン類がそのレセプター AHRと結合した後、ARNTと複合体を形成し標的遺伝子に結合する必要がある。そこで子宮内膜症や卵巣癌の発生母地組織である卵巣および卵巣子宮内膜症、卵巣癌細胞におけるAHR, ARNT 遺伝子の発現の有無を検討した。ダイオキシン類の作用はその分解調節にも依存すると考えられるので、ダイオキシン類代謝酵素CYP1A1の生体内でのTCDDに対する時間および濃度依存性発現の変化についても検討を行った。

B, 研究方法

コントロール群としての正常卵巣は、旭川医科大学付属病院で手術を受けた卵巣疾患以外の患者で、インフォームドコンセントを得ることのできた5症例より卵巣の一部組織を使用した。また同様に卵巣子宮内膜症にて手術を受けた患者のうち、インフォームドコンセントを得ることのできた4症例より検体として子宮内膜症被膜部分を解析に用いた。卵巣癌細胞株にはKuramochi株、SKOV-3株、CAOV-3株、PAI株、OVCA-3株、JHOC-5株（慈恵医大、山田恭輔、石川博先生より御供与）、SMOV-2株（聖マリアンヌ大、与那嶺京子先生より御供与）の7株を用いた。このうちJHOC-5、SMOV-2の2株は卵巣子宮内膜症の悪性化が強く疑われる卵巣明細胞癌由来の細胞株である。検体組織からホモジナイザーを用いて破碎した後、抽出キット（RNeasy, Qiagen）を用いて total RNA を抽出した。細胞は DMEM 培養液に 10%FBS, 100 units Penicillin/ml, 100ug Streptomycin を混入して 37°C、CO₂ 5% 下にて培養し、80 から 90% コンフレントになった後継代して実験に用いた。TCDD 投与による AHR, ARNT 遺伝子および CYP1A1 遺伝子の濃度依存性発現の研究では、0, 0.01nM, 0.1nM, 1nM, および 10nM の TCDD を投与後、24 時間後に細胞を回収してこれらの細胞より total RNA を抽出し解析に用いた。いずれの検体も抽出キット（RNeasy, Qiagen）を用いて total RNA を抽出した。TCDD 投与による CYP1A1 遺伝子の時間依存性の研究では、0.1% DMSO と 10nM TCDD を細胞に投与して、各 0 hr, 2 hr, 4 hr, 6 hr, 12 hr, 24 hr 培養後の細胞を回収し、これらの細胞よりキットを用いて total RNA を抽出し解析に用いた。抽出された total RNA は DNase II による genomic DNA の処理され、oligo dT₁₆ primer あ

るいはrandom primerを用いて逆転写反応が行なわれ、cDNAが作成された。このcDNAを用いてRT-PCR (denature: 94°C, 1min, annealing: 55°C, 1min, extension: 72°C, 1min, total 35cycle) を行なった後、AHR, ARNTの発現が認められるか、またその発現量に変化があるかどうかを検討した。また卵巣癌細胞株を用いたダイオキシン類の時間および濃度依存性の検討では、上述のプロトコールにて細胞を培養回収したあと、total RNAを抽出しRT-PCRにてダイオキシン類代謝酵素CYP1A1遺伝子の発現強度を解析した。強度解析には内部標準となる β -actinとCYP1A1遺伝子の増幅において、それぞれPCRがプラトーにならないサイクル数である25回および28回を検討し設定した後PCRを施行し、電気泳動およびスキャナーを用いて画像を取り込み、NIH image ver. 1.62を用いてdencitometric analysisを行った。

(倫理面への配慮)

十分なインフォームドコンセントを得た上で組織を採取した。結果については個人名は非公開であり、本研究の結果を他に流用しない旨説明した。

C, 研究結果

ダイオキシン類レセプターAHR, ARNT発現の検討では、正常卵巣と卵巣子宮内膜症組織、PAI株（再発卵巣悪性奇形種の患者腹水由来）をのぞく卵巣癌細胞のいずれにもAHR, ARNTが発現しており、TCDDが取り込まればこれらの組織内で結合し標的遺伝子（CYP1A1等）のXRE領域に作用し標的遺伝子のactivationをおこす可能性が示された。しかしながら実験ではTCDD投与によるAHR, ARNTの濃度依存性発現は認めなかった。

TCDD投与によるダイオキシン類分解酵素CYP1A1の時間依存性発現の検討では、Kuramochi株、CAOV-3株、JHOC-5株、SMOV-2株の4株でTCDD投与に対するCYP1A1遺伝子の時間依存性のmRNA増強を認めた。発現は投与後6から12時間で最大になり、その後24時間まで継続した。TCDD投与による濃度依存性発現の研究では、Kuramochi株、CAOV-3株、OVCA-3株において濃度依存性発現を認めた。いずれも10nM TCDD投与により最大発現量を示した。

D, 考察

AHR, ARNTはすでに正常卵巣内で発現しており、ダイオキシン類の取り込みにより複合体を形成し、その機能を卵巣内で発現しうることが示された。さらに卵巣子宮内膜症および卵巣癌でも同様にAHR, ARNT遺伝子の発現が認められ、ダイオキシン類による影響はこれらの初期病変が成立した後でもさらに影響を持続させうることが推測された。

TCDD投与による実験では卵巣癌細胞株でその時間及び濃度依存性にダイオキシン類代謝酵素CYP1A1が発現されており、ダイオキシン類の暴露時間および濃度に依存して組織に影響が及ぼされることが推測された。とりわけ卵巣明細胞癌由来のJHOC-5株、SMOV-2株の2株は濃度依存性を示さず時間依存性のみを示しておりCYP1A1の機能の結果としての発癌性と相まって高濃度よりも長期間の暴露がこれらの発癌と何らかの関連をしめす可能性が示唆された。

これらの結果からTCDD投与によりCYP1A1活性が増強することが示唆され、さらにCYP1A1がダイオキシン類を代謝する過程で癌原性化学物質を生み出すという事実から、その発癌性を、とりわけ卵巣明細胞癌では子宮内膜症という前癌病変からのトランスフォームの可能性を考慮する必要があると考えられた。

E, 結論

正常卵巣、卵巣子宮内膜症被膜、および卵巣明細胞癌株におけるAHR, ARNTの発現を検討した結果、いずれの組織にもAHR, ARNT遺伝子発現が認められ、ダイオキシン類がこれらの因子と結合し、正常卵巣組織のみならず子宮内膜症組織あるいは卵巣癌細胞にも影響をおよぼしうることが明らかになった。さらにこれらの細胞組織ではTCDDの投与量および投与期間に依存してダイオキシン類代謝酵素CYP1A1遺伝子の発現量が増加することから、生体内での大量曝露あるいは長期間曝露によるダイオキシン類の発癌などの影響拡大が示唆された。

F, 研究発表

1. 論文発表

子宮内膜症と環境化学物質、臨床環境医学 9,8-14,2000

2. 学会発表

1, 第52回日本産婦人科学会 (平成12年4月、徳島)

Genotypic effect of CYP 1A1 and GST M1 genes between normal controls and patients with endometriotic lesions.

2, 環境医学学会 (平成12年6月、東京)

ダイオキシン類代謝酵素 CYP1A1 および GSTM1 と子宮内膜症発症の関連性について

3, 第22回エンドメトリオーシス研究会 (平成13年1月)

細胞接着、移動を制御する HOX 遺伝子から見た卵巣子宮内膜症及び卵巣明細胞癌の遺伝子発現プロファイルの比較

G, 知的所有権の取得状況

特許取得なし

実用新案登録なし

その他なし

平成12年度厚生科学研究費（生活安全総合研究事業）議事録

第1回平成12年度班会議

平成12年8月11日 15:00～17:45

於旭川グランドホテル

参加者(11名、敬称略)

旭川医大 石川睦男、千石一雄、山下剛、田熊直之、中田俊之、加藤育民
岐阜大学 玉舎輝彦、伊藤直樹
癌研 清水敬生、
国立札幌 山下幸紀、石谷敬之

はじめに

(石川睦男)

厚生省生活衛生局企画課長よりの衛企第35号について説明

当研究評価結果は、学術的評価 10.7 行政的評価 4.0

評価委員会からのコメント

胎児への影響について明らかにしてほしいとの要望有り

他の平成12年度継続希望 82 課題の平均学術的評価 10.4

行政的評価 3.9 であった。

平成11年度研究結果ならびに平成12年度研究計画について各研究協力者の報告

(旭川医大 山下剛)

正常コントロール群 96 例、子宮内膜症または腺筋症 98 例の CYP1A1 exon7 の Val/Val 多型および GSTM1 遺伝子の欠損頻度その分布を調べた。Val/Val および GSTM1 遺伝子欠損型は、予想と反し、内膜症になりにくい傾向を認め、仮説をうちたてた。

論文投稿中および学会報告あり

平成12年度研究計画として、内膜症の発生仮説より、卵巣癌（特に clear cell carcinoma）の接着遺伝子に関連し検討を加える。MMP 遺伝子を中心に検討を

くわえる。

(旭川医大 田熊直之)

思春期早発症例 2 例における母親の血中ダイオキシン濃度測定した。ダイオキシン濃度は、明らかに高いものは認められなかった。従って、胎児期に母親から暴露された可能性は非常に少なく、分娩後の成長過程におけるダイオキシンの影響かどうかが今後の検討となるか。(問題提起—卵巣腫瘍が両者に認められている点—sE2 は低い—両者とも人工乳) 文献上、ダイオキシンの半減期は約 7 年で、胆汁および授乳にて排泄されることも報告された。平成 12 年度研究計画として、マウスを利用し、内膜症実験モデルの作成およびダイオキシン投与による変化を観察する

(国立札幌病院 石谷敬之)

- 1) 平成 11 年度研究報告書と同内容説明
- 2) 子宮摘出症例 615 症例 (良性、頸癌、体癌)

腺筋症との合併割合

良性	21%
頸癌	26.4%
体癌	36.4%

(内膜症において外性、内性についての違いがある。摘出病理標本からの検討のため、外性内膜症例については検討できなかった) 2) については、平成 12 年度研究自体の結果を報告したものである。

(癌研究会付属病院 清水敬生)

平成 11 年度研究報告書と同内容について説明された。また、卵巣癌における癌研究会付属病院での初回治療症例について、1980~1984、1985~1989、1990~1994、1995~に分け組織別に検討されていた。明細胞腺癌、粘液性腺癌、類内膜腺癌については 2~3 倍の増加で、漿液性腺癌については増加傾向はあまり認められない。明細胞腺癌は、20 数%にまで上昇しており、欧米では 10%台で増加傾向は認められていない。また、Transformation site のスライドを提示された。

(岐阜大学 伊藤直樹)

TCDD 濃度の違う培養液中における単核球の IL-1 β 、TNF、IL-6 を定量した。TCDD 濃度が 1000pg/ml と高濃度であれば減少したが、胎児臍帯血中の単核球では、逆に上昇している結果を得られた。症例を増やし、今後も継続し検討する。

(岐阜大学 玉舎輝彦)

地球誕生時点よりダイオキシン様物質は地球上に認められているはずである。先進国で作られ、現在規制されてきてはいるが、諸外国では、依然として DDT などの産業化学薬品（殺虫剤等）は多量に使用されている。食物エストロゲン物質として自然物、合成物があり、合成物としては、環境エストロゲンがあげられる。エストロゲンの効果発現機構および障害エストロゲン代謝産物の腫瘍原性機序についてもものべられた。内分泌関連疾患と環境エストロゲンとして、乳ガン、尿道下裂、潜伏精巣、精巣癌、卵巣癌、乏精子症があげられる。

事務連絡

次回、2001.1.12（金）東京にて開催予定

(石川睦男)

ダイオキシン濃度測定を数症例にて行う。

測定料金は、高額である点より、測定症例内容を十分に検討し測定する。

(測定量としては、血液なら 60 から 120ml、脂肪なら 1g 程度)

研究計画について

(1) 統計資料をひき続きまとめる。

(旭川医大にて、石谷敬之の資料をもとに中田俊之、加藤育民担当)

(2) 癌研究会付属病院での症例を主に検討していただく

(3) normal size ovarian carcinoma については、peritonitis carcinoma との関係からも検討は難しくなる点が予想される。

第2回平成12年度 班会議

平成13年1月13日 14:30-17:30

於東京学士会館

参加者(13名、敬称略)

旭川医大	石川睦男、千石一雄、山下剛、田熊直之、中田俊之、加藤育民
岐阜大学	玉舎輝彦、伊藤直樹
癌研	清水敬生、清水かほり、佐藤恒
国立札幌	山下幸紀、石谷敬之

事務報告

継続書提出

平成13年1月19日(郵送の都合上平成13年1月17日まで)

報告書、計画書 平成13年3月まで

報告要旨

1) 岐阜 伊藤直樹

仮説 子宮内膜症は、サイトカインを介した炎症反応ダイオキシン投与⇒サイトカイン上昇⇒炎症反応(子宮内膜症)

11年度成人女性の末梢血(単球)におけるダイオキシン投与でのサイトカイン産生量 (IL1,IL2,IL6) vitro 実験

結果 ダイオキシン高濃度(1000pg)でサイトカイン抑制それ以下では変化無

12年度臍帯血、卵(顆粒膜)で同様に測定

結果 ダイオキシン高濃度(1000pg)でサイトカイン抑制

それ以下では変化無

末梢血、臍帯血、卵(顆粒膜)を RT-PCR にて AHR および GAPDH を測定し、優位な差は認めない

13 年度 vitro 系から vivo 系への実験へ内膜症マウス等を使用し。(検討中)

2) 癌研 清水敬生、清水かほり

transformation site(in situ lesion)の提示 (前回同様)

卵巣癌 540 例の検討

TNM 分類 1、2 期 40%台に子宮内膜症の合併、

3,4 期 10%台に子宮内膜症の合併

組織型

漿液性、粘液性癌	14%
明細胞性腺癌	67%
類内膜性腺癌	56%
全体	29.4%

normal size ovarian carcinoma は、3 期(10%台に子宮内膜症の合併)のため検討する価値が少ない

頸癌,体癌は検討中 (現時点での検討症例での報告)

子宮体癌 516 例の 35.7%子宮内膜症(9 割子宮腺筋症)

頸癌 37%子宮内膜症(7 割子宮腺筋症)

子宮腺筋症の年齢分布は、不明 (background としての状態はどうか)

子宮体癌の明細胞性腺癌の子宮内膜症の合併少ない

頸癌患者、体癌患者の 60、70 才代(閉経後)でも子宮内膜症を認める。

頸癌患者未産婦子宮内膜症多い

体癌患者は、未産婦子宮内膜症少ない

3) 国立札幌体癌 石谷敬之

頸癌 615 症例の検討についての報告

明細胞性腺癌 15 例中 2 例の transformation site (in situ lesion) の

提示

4) 当科中田俊之、田熊直之、山下剛報告

ダイオキシン濃度測定者のBMIを測定しておくように玉舎教授より指摘を受ける。

各施設からのスライドを参照

20000728

以降 P39-45 は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。

「研究成果の刊行に関する一覧表」

子宮内膜症と環境化学物質.

石川睦男、山下剛

臨床環境医学. 第9巻第1号、 pp.8-14. 2000

- 324(4): 212-218, 1991
- 21) Manz A, Berger J, et al: Cancer mortality among workers in chemical plant contaminated with dioxin. *Lancet* 338(8773): 959-964, 1991
 - 22) Zober A, Messerer P, et al: Thirty-four-year mortality follow-up of BASF employees exposed to 2, 3, 7, 8-TCDD after the 1953 accident. *Int Arch Occup Environ Health* 62 (2): 139-157, 1990
 - 23) Bertazzi A, Pesatori AC, et al: Cancer incidence in a population accidentally exposed to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-para-dioxin. *Epidemiology* 4(5): 398-406, 1993
 - 24) Kuratsune M, Ikeda M, et al: A cohort study on mortality of "yusho" patients: a preliminary report. *Princess Takamatsu Symp* 18: 61-66, 1987
 - 25) Loprieno N, et al: In vivo cytogenetic studies on mice and rats exposed to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin., In: Chlorinated dioxins and related compounds. Hutzinger O, Frei R W, et al (eds): Impact on the environment. Pergamon Press. Oxford, New York. 1982, pp419-428
 - 26) Kociba R J, et al: Results of two-year chronic toxicity and oncogenicity study of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 46: 279-303, 1978
 - 27) NTP: Bioassay of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin for possible carcinogenicity. gavage study (eds): Research Triangle Park, NC U. S. DHHS, PHS. 1982, 201
 - 28) 石川睦男: ダイオキシン類の汚染状況および子宮内膜症等健康に関する研究. 平成11年度厚生科学研究(生活安全総合研究事業)報告書, 2000

研究者名	所属 部署	住所	TEL	
			TEL	FAX
主任研究者	石川 睦男 旭川医科大学 (産婦人科)	〒078-8510 旭川市緑が丘東2条1丁目1番1号	0166-68-2562	0166-68-2569
分担研究者	玉舎 輝彦 岐阜大学医学部 (産婦人科)	〒500-8705 岐阜市司町40番地	058-265-1241	058-267-2266
分担研究者	清水 敬生 癌研究会附属病院 (婦人科)	〒170-8455 東京都豊島区上池袋1丁目37-1	03-3918-0111	03-5394-3889
分担研究者	山下 幸紀 国立札幌病院 (産婦人科)	〒003-0804 札幌市白石区菊水4条2丁目	011-811-9111	011-811-9180
分担研究者	千石 一雄 旭川医科大学 (産婦人科)	〒078-8510 旭川市緑が丘東2条1丁目1番1号	0166-68-2562	0166-68-2569
分担研究者	山下 剛 旭川医科大学 (産婦人科)	〒078-8510 旭川市緑が丘東2条1丁目1番1号	0166-68-2562	0166-68-2569
研究協力者	伊藤 直樹 岐阜大学医学部 (産婦人科)	〒500-8705 岐阜市司町40番地	058-265-1241	058-267-2266
研究協力者	清水 かほり 癌研究会附属病院 (婦人科)	〒170-8455 東京都豊島区上池袋1丁目37-1	03-3918-0111	03-5394-3889
研究協力者	佐藤 恒 癌研究会附属病院 (婦人科)	〒170-8455 東京都豊島区上池袋1丁目37-1	03-3918-0111	03-5394-3889
研究協力者	石谷 敬之 国立札幌病院 (産婦人科)	〒003-0804 札幌市白石区菊水4条2丁目	011-811-9111	011-811-9180
研究協力者	田熊 直之 旭川医科大学 (産婦人科)	〒078-8510 旭川市緑が丘東2条1丁目1番1号	0166-68-2562	0166-68-2569
研究協力者	中田 俊之 旭川医科大学 (産婦人科)	〒078-8510 旭川市緑が丘東2条1丁目1番1号	0166-68-2562	0166-68-2569
研究協力者	加藤 育民 旭川医科大学 (産婦人科)	〒078-8510 旭川市緑が丘東2条1丁目1番1号	0166-68-2562	0166-68-2569
研究協力者	趙 亜薇 旭川医科大学 (産婦人科)	〒078-8510 旭川市緑が丘東2条1丁目1番1号	0166-68-2562	0166-68-2569
研究協力者	王 曉芳 旭川医科大学 (産婦人科)	〒078-8510 旭川市緑が丘東2条1丁目1番1号	0166-68-2562	0166-68-2569