

ダイオキシシン類

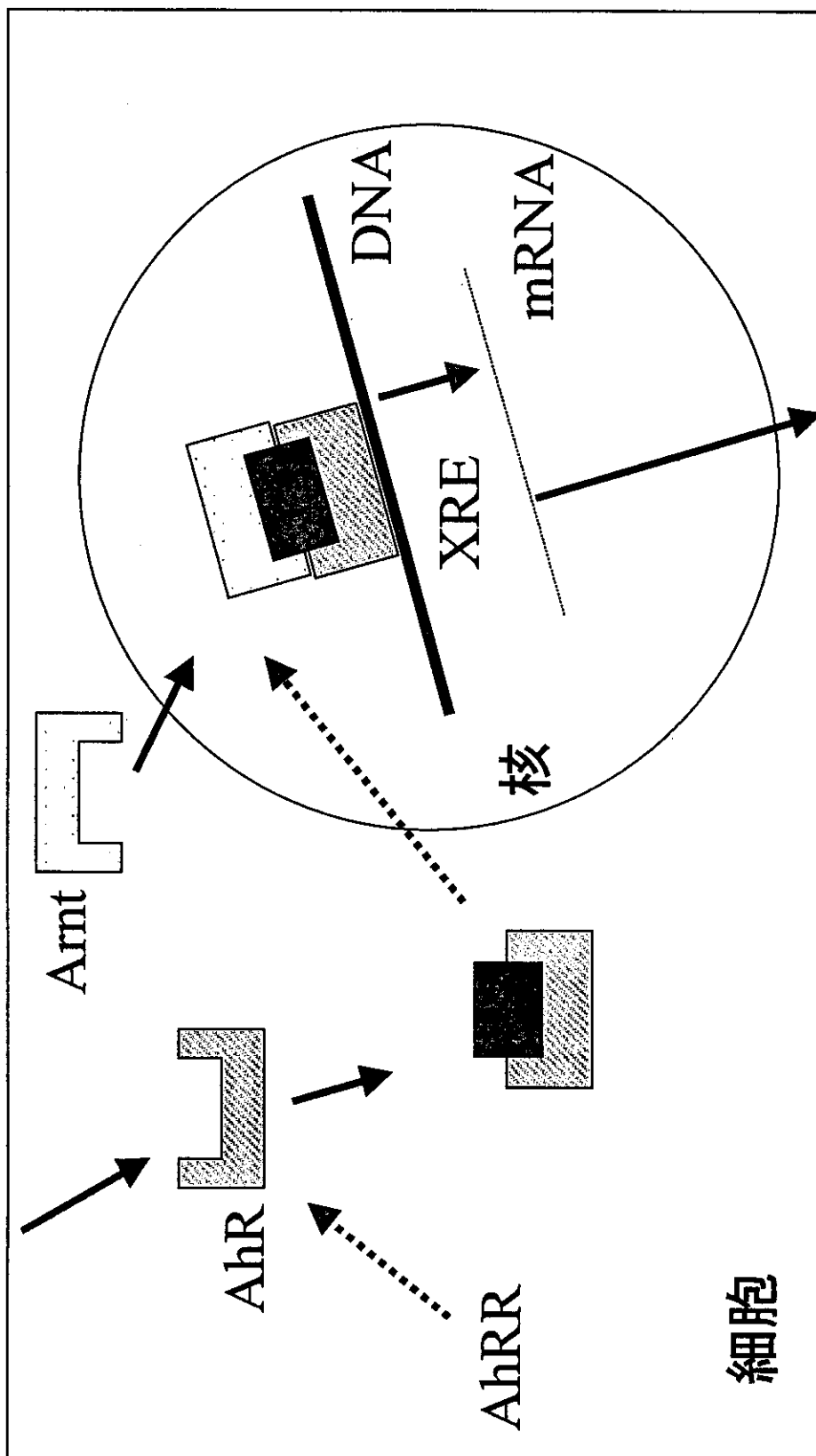


図2 内分泌かく乱物質の間接的作用機序

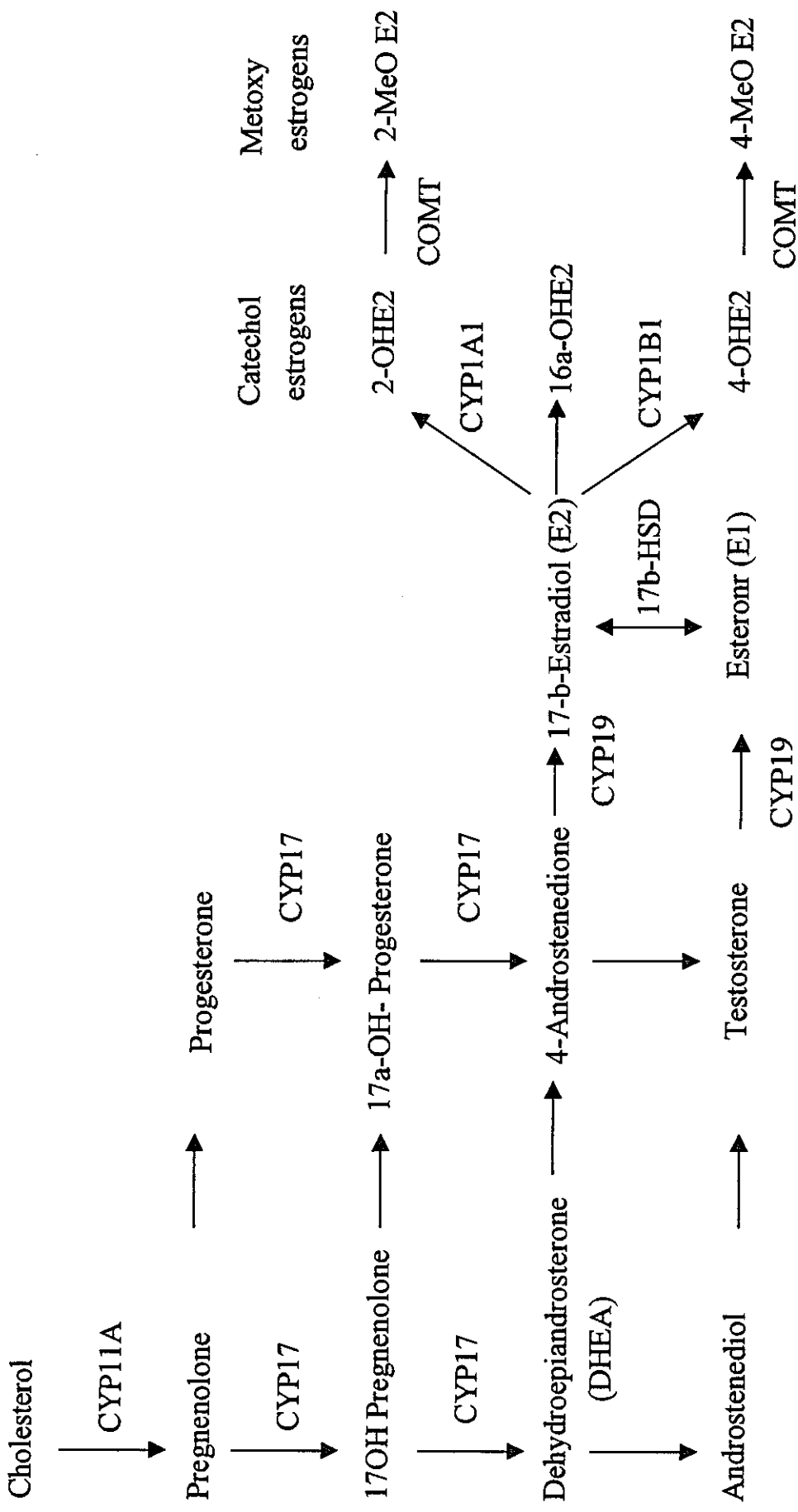


図3 エストロゲンの代謝経路

Table 1. Relationships between CYP1A1, CYP1B1, GSTM1, T1 and ER α genotypes and endometriosis

Genotype	Cases % (n)	Controls % (n)	Crude OR
<i>CYP1A1 Msp I</i>			
m1/m1	40.7 (24)	37.2 (32)	1
m1/m2	45.8 (27)	46.5 (40)	0.90 (0.44-1.85)
m2/m2	13.6 (8)	16.3 (14)	0.76 (0.28-2.11)
<i>CYP1A1 Ile-Val</i>			
Ile/Ile	64.4 (38)	66.3 (57)	1
Ile/Val	30.5 (18)	26.7 (23)	1.17 (0.56-2.46)
Val/Val	5.1 (3)	7.0 (6)	0.75 (0.18-3.18)
<i>CYP1B1 Codon432</i>			
Leu/Leu	76.3 (45)	67.4 (58)	1
Leu/Val	22.0 (13)	31.4 (27)	0.62 (0.29-1.34)
Val/Val	1.7 (1)	1.2 (1)	1.29 (0.08-21.18)
<i>GSTM1</i>			
Positive	49.2 (29)	44.2 (38)	1
Null	50.8 (30)	55.8 (48)	0.82 (0.42-1.59)
<i>GSTT1</i>			
Positive	47.5 (28)	47.7 (41)	1
Null	52.5 (31)	52.3 (45)	1.01 (0.52-1.96)
<i>ER α Pvu II</i>			
PP	15.3 (9)	19.8 (17)	1
Pp	50.8 (30)	47.7 (41)	1.38 (0.54-3.52)
pp	33.9 (20)	32.6 (28)	1.35 (0.50-3.63)
<i>ER α Xba I</i>			
XX	5.1 (3)	2.3 (2)	1
Xx	33.9 (20)	33.7 (29)	0.46 (0.07-3.01)
xx	61.0 (36)	64.0 (55)	0.44 (0.07-2.74)

厚生労働科学研究費補助金(生活安全総合研究事業)
分担研究報告書

乳癌の症例対照研究

分担研究者 花岡 知之 国立がんセンター研究所支所臨床疫学研究部 室長

研究要旨 内分泌かく乱化学物質(EDC)と乳癌との関連を検証するための多施設症例対照研究の症例収集を継続的に行った。平成14年12月までに有効症例165例(165ペア)を収集し、さらに継続している。

研究協力者

春日好雄・厚生連長野松代総合
病院外科部長
横山史朗・長野赤十字病院
外科部長
小沼 博・長野赤十字病院
外科副部長
西村秀紀・長野市民病院
外科部長

の3病院(長野松代総合病院、長野赤十字病院、長野市民病院)に入院した20歳以上75歳未満の女性入院患者全員を症例、人間ドック受診予定者の女性で上記症例に対して年齢(±3歳)と居住地域が一致する者のうち最も年齢の近い1名を対照とした。生活習慣に関する質問票調査及び血清中のEDCやホルモン、チトクロームP450系酵素など環境化学物質の代謝に関連する遺伝子多型を分析し、乳癌発症とEDCとの関連について検討を行う。

(倫理面への配慮)

研究計画について国立がんセンター倫理審査委員会に申請し、平成12年12月27日に承認されている。全研究対象者に文書と口頭で研究の説明を行い、文書により研究参加の同意を得た。

A. 研究目的

乳癌は内因性エストロゲンレベルやホルモンレセプターとの関連が強く、その発症とエストロゲン作用を持つ内分泌かく乱化学物質(EDC)との関連が危惧されている。日常生活環境におけるEDCへの暴露が、乳癌の発症と関連するか否かを疫学的に検討することを目的として多施設症例対照研究を行い、EDC暴露の乳癌発症リスクを検証する。平成14年度は、前年度に引き続いて、症例および対照例の収集を行う。目標症例数は400である。

C. 研究結果

プロトコールにしたがって研究を継続し、平成14年12月までに有効症例165例(165ペア)を収集した。さらに継続しており、15年中に約180ペアを収集できる見込みである。

B. 研究方法

乳癌とEDCとの関連を解明するために、12年度に倫理審査を受けたプロトコールにしたがって、多施設症例対照研究を開始した。初発の乳癌で調査期間中に長野県内

D. 考察

本症例対照研究では、3施設の全入院例について登録を行っている。この3施設で長野市の乳癌患者のおよそ8割をカバーして

いる。計画通りに症例が収集されているが、対象者の年齢の制約から登録数は予想よりも若干少ない。表1および表2に示すように暴露要因を4つのカテゴリーに分けた場合の必要症例数は来年度中に確保できる見通しであるが、遺伝子多型などで層別解析を行う予定であり350ペア以下の場合には症例収集を延長するか参加施設を増やす必要がある。

EDCに焦点を当てた症例対照研究の報告は、わが国にはない。日本人の乳癌は、欧米諸国と比較して罹患率が低く、しかし最近増加しているという特徴がある。また日本人はエストロゲンレベルや植物エストロゲン摂取量が欧米人と大きく異なるため、日本人の乳癌に関する検討はEDCと乳癌発症についての関係を解明するうえで有益な情報をもたらすものであると考えられる。

E. 結論

乳がん発症へのEDC暴露のリスクを明らかにするために、乳がんの多施設症例対照研究における症例収集を継続した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Hanaoka T, Takahashi Y, Kobayashi M, Sasaki S, Usuda M, Okubo S, Hayashi M, Tsugane S. Residuals of beta-hexachlorocyclohexane, dichlorodiphenyltrichloroethane, and hexachlorobenzene in serum, and relations with consumption of dietary components in rural residents in Japan. *Science Total Environ* 2002;286:119-127.

Hanaoka T, Nair J, Takahashi Y, Sasaki S, Bartsch H, Tsugane S. Urinary level of

1,N6-ethenodeoxyadenosine, a marker of oxidative stress is associated with w6-polyunsaturated fatty acid intake in postmenopausal Japanese women. *Int J cancer* 2002;100:71-75.

Hanaoka T, Kawamura N, Hara K, Tsugane S. Urinary bisphenol A and plasma hormone concentrations in male workers exposed to bisphenol A diglycidyl ether and mixed organic solvents. *Occup Environ Med* 2002; 59: 625-628.

Hanaoka T, Yamano Y, Pan G, Hara K, Ichiba M, Zhang J, Zhang S, Liu T, Li L, Takahashi K, Kagawa J, Tsugane S. Cytochrome P450 1B1 mRNA levels in peripheral blood cells and exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in Chinese coke oven workers. *Science Total Environ* 2002; 296: 27-33.

Hanaoka T, Li Q, Imagawa J, Taguchi S, Minami M, Tsugane S. Occupational allergic dermatitis caused by epoxy hardener alkylamine. *J Occup Health* 2002; 44: 264-266.

Kataoka H, Nishioka S, Kobayashi M, Hanaoka T, Tsugane S. Analysis of mutagenic heterocyclic amines in cooked food samples by gas chromatography with nitrogen-phosphorus detector. *Environ Contam Toxicol* 2002;69:682-689.

Kobayashi M, Hanaoka T, Nishioka S, Kataoka H, Tsugane S. Estimation of dietary HCA intakes in a large-scale population-based prospective study in Japan. *Mut Res* 2002;506-507:233-241.

Nishimoto IN, Hamada GS, Kowalski LP, Gama Rodrigues JJ, Iriya K, Sasazuki S, Hanaoka T, Tsugane S for the Sao Paulo -

Japan Cancer Project Gastric Cancer Study Group. Risk factors for stomach cancer in Brazil (I): a case-control study among non-Japanese Brazilians in Sao Paulo. Jpn J Clin Oncol 2002;32:277-283.

Hamada GS, Kowalski LP, Nishimoto IN, Gama Rodrigues JJ, Iriya K, Sasazuki S, Hanaoka T, Tsugane S for the Sao Paulo - Japan Cancer Project Gastric Cancer Study Group. Risk factors for stomach cancer in Brazil (II): a case-control study among Japanese Brazilians in Sao Paulo. Jpn J Clin Oncol 2002;32:284-290.

2. 学会発表

Hanaoka T, Kawamura N, Hara K, Tsugane S. Urinary bisphenol A and plasma hormone concentrations in male workers exposed to bisphenol A diglycidyl ether and mixed organic solvents. SCOPE/IUPAC International Symposium on Endocrine Active Substance, Nov.17-21,2002. Yokohama-Japan.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

該当せず

表1 必要症例数

暴露要因を対照群の分布に基づき4分位に分け、最下位群に対する最上位群の各ORを求める際に必要なサンプル数
(検出力80%または90%、有意水準5%とした場合)

検出力	OR		
	1.5	2.0	2.5
80%	382	144	78
90%	514	194	108

表2 検出力

暴露要因を対照群の分布に基づき4分位に分け、最下位群に対する最上位群のORを1.5または2.0とした場合、有意水準5%において各症例数での検出力

OR	症例数			
	250	300	350	400
1.5	62%	70%	77%	82%
2.0	96%	98%	99%	100%

厚生労働科学研究費補助金(生活安全総合研究事業)
分担研究報告書

健康影響に関する疫学研究の文献的検討

分担研究者 坪野 吉孝 東北大学大学院医学系研究科公衆衛生学)助教授

研究要旨 内分泌かく乱化学物質の健康影響に対する国民の懸念が高まっており、適切な科学的根拠に基づく情報提供を行うことの重要性が増大している。内分泌かく乱化学物質に関する国民への情報提供に資する目的で、平成13年度に厚生労働省内分泌かく乱化学物質の健康影響に関する検討会・暴露疫学等調査作業班・疫学サブ班が刊行した報告書「内分泌かく乱化学物質と人への健康影響との関連－疫学研究からの知見－」の全文を、国立がんセンター研究所支所臨床疫学研究部のウェブサイトに掲載した (<http://www.east.ncc.go.jp/epi/edc/edc.html> あるいは <http://www2.ttcn.ne.jp/epidemiology/edc/edc.html>)。インターネット等の情報技術を活用して、健康リスクに関する適切な情報提供を行うことの重要性が示唆された。

A. 研究目的

内分泌かく乱化学物質の健康影響に対する国民の懸念が高まっている。そのため、適切な科学的根拠に基づく情報提供を行うことの重要性が増大している。この際、試験管レベルや実験動物レベルでの研究にとどまらず、実際の人間集団を対象に行われた疫学研究の知見をとりまとめ、最新の知見の集積に伴って定期的な更新を行うことが重要である。

今回われわれは、国民への情報提供に資する目的で、平成13年度に作成した内分泌かく乱化学物質のヒト健康影響に関する報告書をインターネット上で公開するための作業を行った。

B. 研究方法

平成13年12月、厚生労働省内分泌かく乱化学物質の健康影響に関する検討会・暴露疫学等調査作業班(班長:紫芝良昌)・疫学サブ班(サブ班長:津金昌一郎)による報

告書、「内分泌かく乱化学物質と人への健康影響との関連－疫学研究からの知見－」が公表された。この報告書は、平成13年度厚生科学研究費補助金(生活安全総合研究事業)「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」班(主任研究者・津金昌一郎)等の研究助成により検討を行い、その成果を刊行したものである。本報告書をインターネット上で閲覧することを可能にするために、全文をHTMLファイルに変換した。図表については、PDFファイルに変換した。

C. 研究結果

HTMLまたはPDF形式に変換した報告書の全体を、国立がんセンター研究所支所臨床疫学研究部のウェブサイト上で公開した (<http://www.east.ncc.go.jp/epi/edc/edc.html>)。

報告書では、まず総論として、内分泌かく乱化学物質のヒト健康を評価する際の疫学研究の方法について概説した。続く各論で

は、各種疾患に関する疫学研究の現状を取りまとめた(乳がん・子宮体がん・卵巣がん・前立腺がん・精巣がん・甲状腺がん・甲状腺機能・尿道下裂・停留精巣・小児神経発達・精子数・子宮内膜症)。その上で「まとめ」として、内分泌かく乱化学物質と各種疾患との因果関係に関する判断を示し、さらに今後の研究の方向性について提言を行った。

D. 考察

内分泌かく乱化学物質の環境や健康への影響に対する国民の懸念の高まりを反映して、多量の情報がマスメディア等を通して報道されている。しかしこれらの情報の一部には、十分な科学的根拠を持たないものや、バランスを欠いたものがある。そのため、科学的根拠に基づく適切な情報を提供することの重要性が増大している。

今回、内分泌かく乱化学物質のヒト健康影響に関する研究の現状をまとめた、平成13年度厚生労働省検討会暴露疫学等調査班疫学サブ班の報告書の全文を、インターネット上で公開するための作業を行った。報告書という従来の媒体から、インターネットという新たな媒体を活用することで、内分泌かく乱化学物質に関する科学情報のアクセシビリティを向上させた点に、意義があるものと考えられる。

今後の課題として、第1に、ウェブサイトへのアクセス数の検証等を通して、情報提供の有用性を評価することが必要である。第2に、内分泌かく乱化学物質のヒト健康影響に関する新規の疫学研究を組織的に収集整理しながら、情報内容を定期的に更新していくことが重要である。第3に、研究論文の整理要約にとどまらず、そこから得られた知見をもとに、さらに分かりやすく解説したコンテンツを作成することが求められる。

E. 結論

内分泌かく乱化学物質に関する国民への情報提供に資する目的で、平成13年度に厚生労働省内分泌かく乱化学物質の健康影響に関する検討会・暴露疫学等調査作業班・疫学サブ班が刊行した報告書「内分泌かく乱化学物質と人への健康影響との関連—疫学研究からの知見—」の全文を、国立がんセンター研究所支所臨床疫学研究部のウェブサイトに掲載した。インターネット等の情報技術を活用して、健康リスクに関する適切な情報提供を行うことの重要性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Tsubono Y, et al. Validation of walking questionnaire for population-based prospective studies in Japan: comparison with pedometer. *J Epidemiol* 2002;12:305-9.

Ogawa K, Tsubono Y, et al. Dietary sources of nutrient consumption in a rural Japanese population. *J Epidemiol* 2002;12:1-8.

Nakagawa-Okamura C, Tsubono Y, et al. Effectiveness of mass screening for endometrial cancer. *Acta Cytol* 2002;46:277-83.

Kuriyama S, Tsubono Y, et al. Pyridoxine treatment in a subgroup of children with pervasive developmental disorders. *Dev Med Child Neurol* 2002;44:284-6.

Zhu S, Tsubono Y, et al. Short- and long-term reliability of information on previous illness and family history as

compared with that on smoking and drinking habits in questionnaire surveys. J Epidemiol 2002;12:120-5.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

該当せず

別紙5

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

著者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
<u>Hanaoka T</u> , Takahashi Y, Kobayashi M, Sasaki S, Usuda M, Okubo S, Hayashi M, <u>Tsugane S</u>	Residuals of beta-hexachlorocyclohexane, dichlorodiphenyltrichloroethane, and hexachlorobenzene in serum, and relations with consumption of dietary	Science Total Environ	286	119-127	2002
<u>Hanaoka T</u> , Nair J, Takahashi Y, Sasaki S, Bartsch H, <u>Tsugane S</u>	Urinary level of 1,N6-ethenodeoxyadenosine, a marker of oxidative stress is associated with w6-polyunsaturated fatty acid intake in postmenopausal Japanese women.	Int J cancer	100	71-75	2002
<u>Hanaoka T</u> , Kawamura N, Hara K, <u>Tsugane S</u>	Urinary bisphenol A and plasma hormone concentrations in male workers exposed to bisphenol A diglycidyl ether and mixed organic	Occup Environ Med	59	625-628	2002
<u>Hanaoka T</u> , Yamano Y, Pan G, Hara K, Ichiba M, Zhang J, Zhang S, Liu T, Li L, <u>Takahashi K</u> , Kagawa J, <u>Tsugane S</u>	Cytochrome P450 1B1 mRNA levels in peripheral blood cells and exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in Chinese coke oven workers	Science Total Environ	296	27-33	2002

20020935

以降は雑誌/図書に掲載された論文となりますので、
P.89の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。