

Fig.2 テストステロン合成に関連した遺伝子発現に対する塩化トリメチルスズ曝露の影響

塩化トリメチルスズのテストステロン合成に関連した遺伝子発現に対する影響を Fig.2 に示す。0.33mM 以上の濃度においては残存する細胞

数が少ないため、解析を省略した。内因性のコレステロール合成に係る HR と HS, 核内受容体である PPAR α の遺伝子発現には殆ど影響を与えな

かった。ミトコンドリアのプレグネノロン合成に関わる CYP11A の発現も殆ど変化しなかった。しかし、ミトコンドリアへのコレステロール輸送にかかわる PBR と StAR の遺伝子発現は高濃度塩化トリメチルスズ曝露により上昇する傾向であった。これらの遺伝子発現の変化はプロゲステロン濃度の変化と類似していた。塩化トリメチルスズはミクロソームにおけるテストステロン合成に関わる 3β HSD と 17β HSD の発現にも殆ど影響を与えなかったが、CYP17 の遺伝子発現を、量依存的に低下させた。特に 0.01mM を超えた濃度においては有意に低下させた。

D. 考察

今回の実験から、塩化トリメチルスズは比較的細胞毒性が強く、生殖腺ステロイドホルモン合成に影響を与えることが示唆された。プロゲステロン生成は増加させる傾向であり、テストステロンも増加させる傾向がみられた。しかしこれはおそらくプロゲステロン合成が誘導されている

ことが影響しているものと思われる。実際、プロゲステロンに対するテストステロンの割合は、塩化トリメチルスズに対して量依存的に低下している。これはおそらく CYP17 の遺伝子発現の低下が影響しているものと思われる。

山崎ら⁷は、最近トリブチルスズのニューロステロイドへの影響を報告している。彼らはラット（10日齢）の脳から海馬を抽出し、トリブチルスズを添加して、48時間培養した。その結果 CYP17-mRNA 量はトリブチルスズ 0.001mM で10分の1以下に減少したことを報告している。この結果は、今回行われた塩化トリメチルスズの生殖腺ステロイド代謝に与える影響と類似している。すなわち、塩化トリメチルスズも海馬のニューロステロイド代謝にも影響を与える可能性がある。

この結果を参考にして、次年度は塩化トリメチルスズの影響を標的に質問項目を作成し、疫学調査を行いたい。

Br. 11:

E. 文献

1. Annau Z. 1988. Organometals and brain development. *Progr. Brain Res.* 73: 295-303.
2. Smith P and Smith L. 1975. Organotin compounds and applications. *Chem.* 208-226.
3. Guard HE., Cobet AB., Coleman WM. 1981. Methylation of trimethyltin compounds by estuarine

- sediments. *Science* **213**: 770-771
4. Hallas LE., Means JC., Coney JJ. 1982. Methylation of tin estuarine microorganisms. *Science* **215**: 1505-1507.
5. Paule MG., Reuhl K., Chen JJ., Ali SF., Slikker W JR. 1986. Developmental toxicology of trimethyltin in the rat. *Toxicol Appl. Pharmacol.* **84**: 412-417
6. Miyake K., Misawa T., Aikawa H., Joshida T., Shigita S. 1989. The effects of prenatal trimethyltin exposure on development and learning in the rat. *Jpn J. Industr. Health* **31**: 363-371
7. 山崎岳、澤田大樹、小南思郎、古川愛造、木本哲也、川戸 佳 (2003) ニューロステロイド合成酵素 mRNA のトリブチルスズによる攪乱 環境ホルモン学会代 6 回研究発表会要旨集 119.

6. 厚生労働科学研究費補助金

(食品・化学物質安全総合研究事業)

分担研究報告書

化学物質によるヒト生殖・次世代影響の解明と

内分泌かく乱作用検出のための

新たなバイオマーカーの開発

— 職域集団における生殖機能評価の指標に関する検討 —

分担研究者

上島 通浩 名古屋大学大学院医学系研究科社会生命科学講座環境
労働衛生学

日比 初紀 みなと医療生活協同組合協立総合病院泌尿器科

柴田 英治 愛知医科大学医学部衛生学教室

山野 優子 昭和大学医学部衛生学教室

研究協力者

五藤雅博 旭労災病院

滝 賢一 愛知医科大学医学部附属病院中央臨床検査部

内藤 久雄 名古屋大学大学院医学系研究科社会生命科学講座環境労働衛生学

岡村 愛 名古屋大学大学院医学系研究科社会生命科学講座環境労働衛生学

大谷 勝己 産業医学総合研究所

上山 純 名古屋大学医学部保健学科検査技術科学専攻

高木健次 名古屋大学医学部保健学科検査技術科学専攻

斎藤 勲 愛知県衛生研究所

A. 研究目的

これまで国内の職域で生殖機能に焦点を当てた健康調査はごく限られており、特に化学物質を扱う職域で精液指標の評価を含む調査は、私たちのグループが行った調査以外には国内ではほとんど存在しない。職域集団において精液指標を評価する研究を実施する上でぶつかる困難については昨年述べたとおりであり、あらゆる努力を払って精液調査を実施した私たちも、調査を2度、3度と継続して行うことはきわめてむずかしいのが現状である。したがって、これまでも多方面から指摘されているように、精液採取を伴わなくとも男性生殖機能の評価の可能な手法を開発することが不可欠になる。

一般に化学物質の毒性評価においては通常げっ歯類を用いた動物実験が行われ、曝露終了後に解剖を行って臓器重量の測定、組織標本の病理学的検討、血液・尿の生化学的検査を行うのが一般的である。男性生殖器関係については、血中性ホルモン、精巣、前立腺、精嚢を検索し、必要に応じて精巣上体尾部の精子数、運動精子率を計測する。このうち、ヒト職域集団では血液・尿検査が比較的实施しやすいが、これらに加えて動物実験結果との共通かつ実現可能性のある指標として、腹部超音波検

査で測定を行う前立腺重量（または体積）がある。今回、複数の職域において、前立腺特異抗原(PSA)、黄体形成ホルモン(LH)、卵胞刺激ホルモン(FSH)、テストステロン、前立腺体積、精巣容積を測定した。動物実験では尿中クレアチンが化学物質による精巣障害により上昇するとTimbrell(2000)が報告している。今回、尿中クレアチンと各種指標との対応についても検討した。

B. 研究方法

（倫理面での配慮） 対象となる職域および個人に、この健康調査が研究の一環として行われることについて説明し、参加者から書面による同意を得た。計画については大学の倫理委員会の承認をえた。

研究への参加について同意の得られた殺虫剤作業員集団 34 名および化学薬品製造事業所集団 29 名の合計 63 名（ 42.0 ± 12.8 歳）について、横断調査をおこなった。これまでの職歴、化学物質への曝露歴、泌尿生殖器系の既往歴および症状、現在の作業内容、頻度を自記式質問票により調査した。オーキドメーターによる精巣容積の測定のほか、血中 PSA, LH, FSH, テストステロンの測定その他、調査日に採尿をおこない、尿中クレアチン

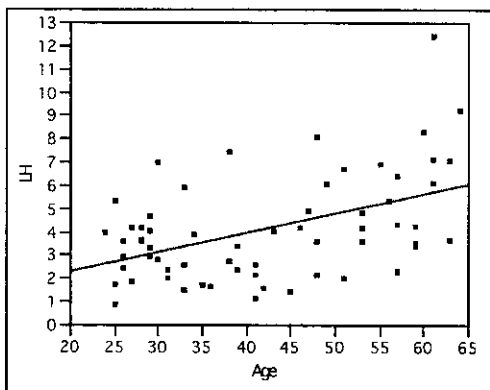
を測定した。また、腹部超音波検査により前立腺推定体積を求めた。

C. 研究結果と考察

前立腺推定体積は、 14.8 ± 5.1 ml、精巣容積は右側 19.1 ± 4.4 ml、左側 17.3 ± 4.4 ml、尿中クレアチン濃度は 5.1 ± 7.1 mg/dl であった。年齢と性ホルモン、PSA との関係を図1に示した。また、図2には尿中クレアチンと各測定指標との関係を、図3には尿中クレアチニンと各測定指標との関係を示した。

尿中クレアチニンと LH, FSH との間には有意な関係が見いだされた。これらの意義については今後の検討の課題である。現在、殺虫剤の尿中代謝物を測定中であり、詳細な検討は平成 16 年度にかけて行っていく予定である。

図1-1. 年齢とLHとの関係



$p < 0.05$

図1-4. 年齢とPSAの関係

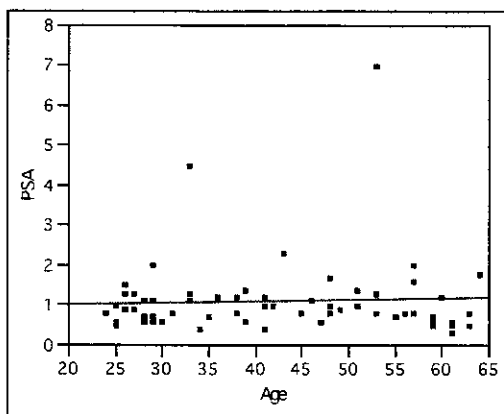
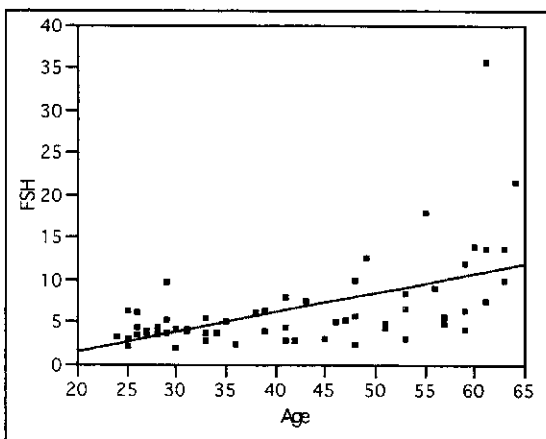


図1-2. 年齢とFSHとの関係



$p < 0.05$

図2-1. 尿中クレアチンとLHとの関係

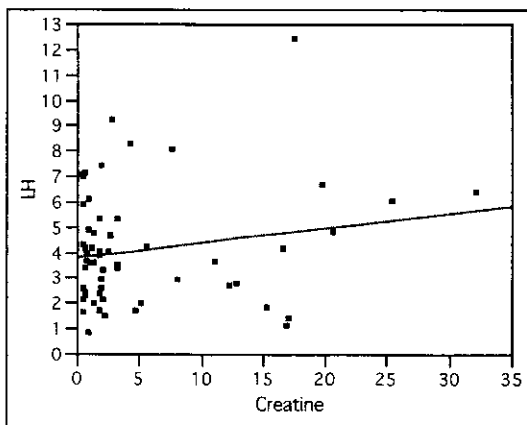


図1-3. 年齢とテストステロンの関係

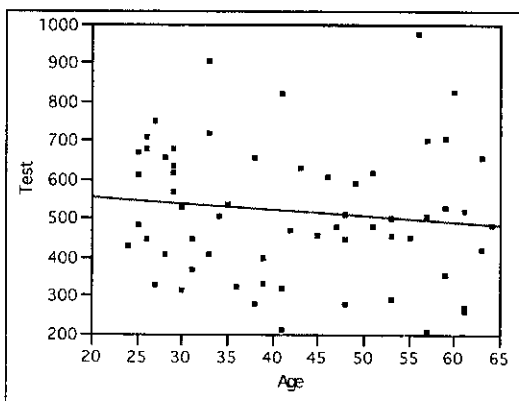
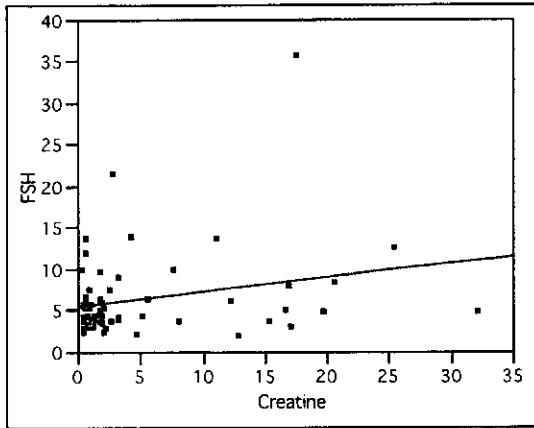


図2-2. 尿中クレアチンとFSHの関係



(p=0.07)

図2-3. 尿中クレアチンとテストステロンの関係

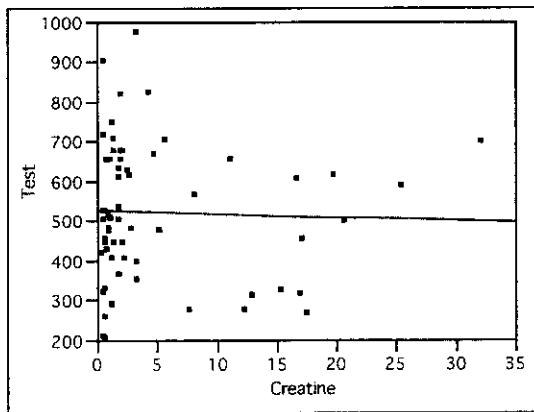


図2-4. 尿中クレアチンとPSAの関係

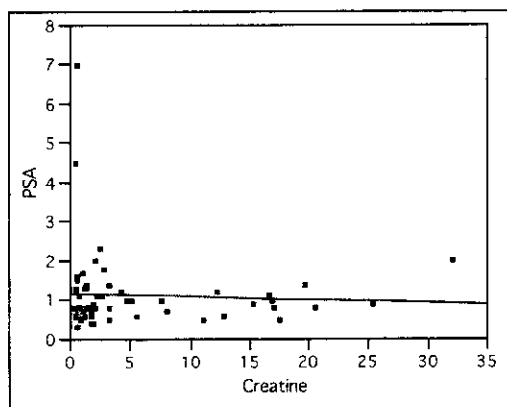


図2-5. 尿中クレアチンと前立腺体積との関係

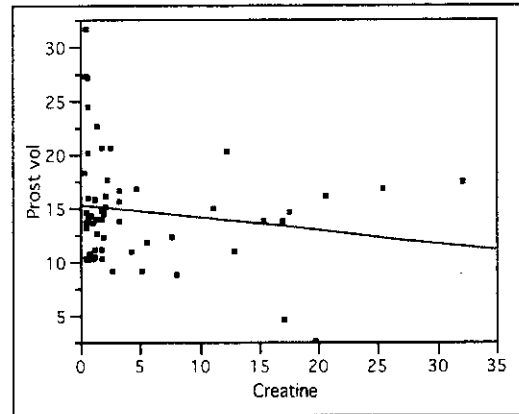


図2-6. 尿中クレアチンと右側精巣容積との関係

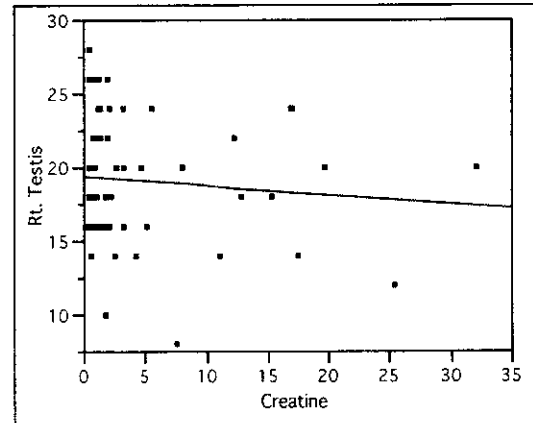


図2-7. 尿中クレアチンと左側精巣容積との関係

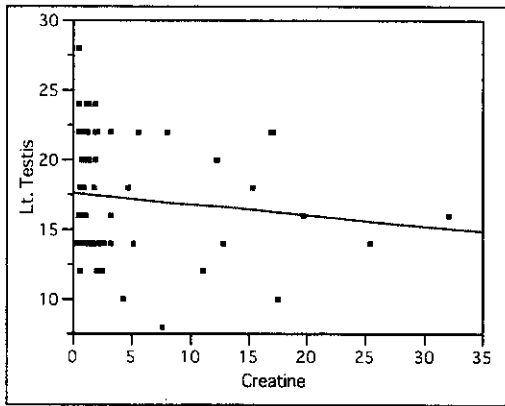
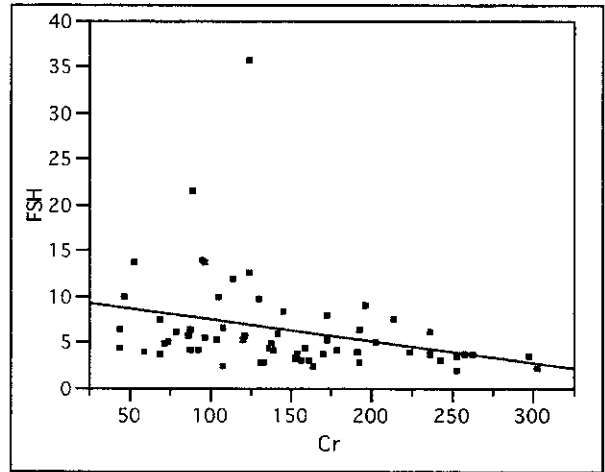
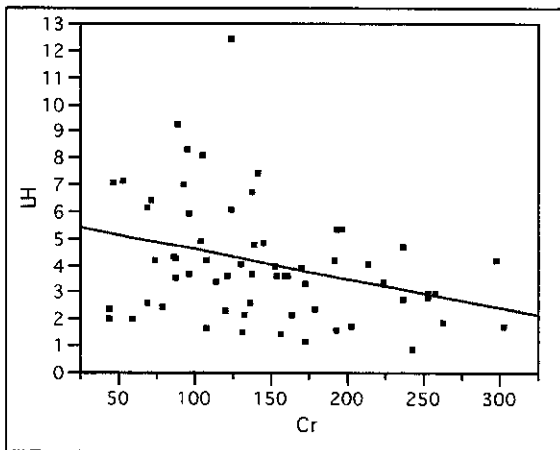


図3-2. 尿中クレアチニンとFSHとの関係



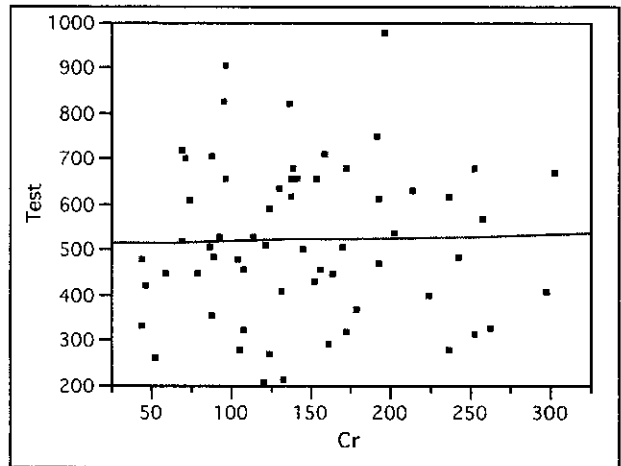
$p < 0.05$

図3-1. 尿中クレアチニンとLHとの関係



$p < 0.05$

図3-3. 尿中クレアチニンとテストステロンとの関係



2004（平成16）年 月 日

×××× 御中

名古屋大学大学院医学系研究科環境労働衛生学

上島通浩

旭労災病院産業保健科

五藤雅博

前立腺ガン検診を含む泌尿生殖器系健康度調査への協力をお願い

拝啓 初春の候、皆様方におかれましてはますます御清栄のこととお慶び申し上げます。

職域における健康管理は、ご承知のように典型的な職業病が減少した現在、ガン、高血圧、糖尿病などの生活習慣病の早期発見と予防に重点が移ってきています。一方で、化学物質取り扱い作業等に携わる方々の健康管理については、特殊健康診断の果たす役割が依然として大きく、産業現場の実情と医学の進歩を反映した健康診断内容の見直しが現在も進められています。

去る1999年から2000年にかけて、名古屋大学は当時の環境庁から委託を受け、貴×××のご理解とご協力を得て精子数など生殖機能指標を明らかにする調査研究を行いました。この調査により、受診者の方々の精子運動性の特徴が明らかになるとともに、精液検査のような特殊な検査に関して、職場で元気に働く方々の正常値や実用的な検査項目についてはさらに検討すべきであることが判明しました。たいへん貴重なデータが得られ、関係の皆様方には深く感謝申し上げます。

この成果はその後厚生労働省の注目するところとなり、仕事上化学物質に触れる機会が多い健康な方々を対象とした新たな調査研究として、平成14年度から3年間の予定で現在進行中です。その一環として、別紙のとおり前立腺ガン検診を兼ねた健康調査を実施したいと考えております。本調査は名古屋大学医学部倫理委員会の承認のもとに労働基準監督署などの監督行政とはまったく独立に行われます。結果はご本人にお知らせするほかに、プライバシー情報を切り離してから集団として解析し、厚生労働省宛てに報告されますが、参加される個人や事業所の名称などが明らかになることはありません。

どうかご協力下さいますようお願い申し上げます。 敬具

実施内容

2004（平成 16）年×月×日、×日の両日に〇〇〇〇で行われる貴××の定期健康診断において、希望者に対して以下の内容の検診を追加して実施します。参加される方には、前立腺ガン検診を無料で受けられるメリットがあります。

1. 調査用の問診票への記入
2. 採血。PSA（前立腺特異抗原：前立腺ガン検診としてひろく行われている検査です）、性ホルモン（テストステロン、LH、FSH）を測定します。通常の健診用血液の採血時に約 5cc 多めに採血します。採血回数がふえることはありません。
3. 採尿。全員が受ける健診で提出される尿の一部を研究用にいただきます。
4. 腹部超音波検査（下腹部の表面から前立腺を観察します。検査前 2 時間程度排尿をがまんしていただくほかは特に注意する点はありません。なお、1～3 のみに参加することも可能です。）

2004（平成16）年 月 日

××××で働く皆様

名古屋大学大学院医学系研究科環境労働衛生学 上島通浩

旭労災病院産業保健科

五藤雅博

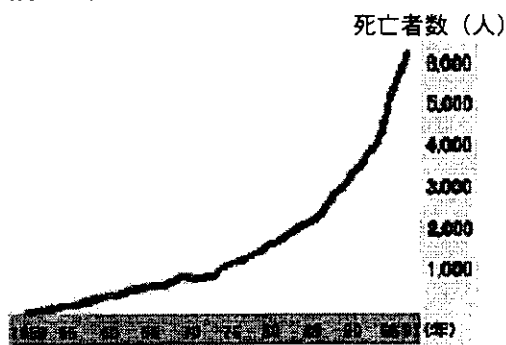
前立腺ガン検診（泌尿生殖器系健康度調査）のご案内

時下ますます御清栄のこととお慶び申し上げます。

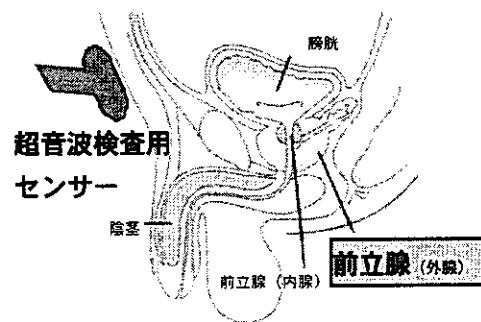
さて、来る〇月〇、〇の両日に××の定期健康診断が実施されます。この健診では××のご協力により、通常の項目に加えて前立腺ガン検診をご希望の方に実施できることになりました。左下のグラフのように前立腺ガンは近年増加しているため注目されている検診です。厚生労働省の研究補助金で行うため費用はかかりません。PSA という前立腺ガンがあると増える血液中の成分と性ホルモンを測定し、前立腺の内部を超音波で観察します。

研究としての意味もあり、工作上化学物質に触れる機会の多い方々の健康管理を充実させる目的で、ペストコントロールに携わる方々を集团的に評価することになります。参加を希望される方は、別紙の参加申込書にご記入、ご提出下さい。

前立腺ガンによる死者が急増中！



前立腺の位置と腹部超音波検査



検診の内容

- (1) 調査用の問診票に記入していただきます。
- (2) 全員が受ける健診時に約5cc多めに採血します。
- (3) 右上の図のように下腹部の表面から超音波検査をします。痛い検査ではありませんが、検査前の約2時間、排尿をがまんしていただきます。
- (4) 全員が受ける健診で提出される尿の一部をいただきます。(体の中に入った化学物質の測定法や血液検査などに代わる項目の開発のために利用させていただきます。)

(5) 検診結果は全員が受ける健診の結果とは別に封書にてお返しします。

(6) この検診は名古屋大学医学部倫理委員会の承認のもとに実施されます。お名前やお勤め先などプライバシー情報の保護には十分な配慮がなされます。

問い合わせ先 上島（かみじま） ☎052-744-2124（名古屋大学：ダイヤルイン）

参加申込書

名古屋大学大学院医学系研究科環境労働衛生学
旭労災病院産業保健科

上島通浩 殿
五藤雅博 殿

私は、調査研究の一環としての前立腺ガン検診について説明を受け、

調査の概要

私の個人情報などのプライバシーが保護されること

を十分に理解しました。（□の中にご自分でレ印を入れて下さい）

検診を 希望します ・ 希望しません。

（どちらかを○で囲んでください）

前立腺超音波検査を受けたくない場合は右記を○で囲んでください。 超音波検査を希望しません。

ご署名： _____ 連絡先電話番号： _____

連絡先住所（結果の返却などで使用します）：〒 _____

記入日：2004（平成16）年 _____ 月 _____ 日

問 診 票

(あらかじめご記入ください)

氏名 _____

記入日 _____

検査当日に①尿 ②定期健康診断用の問診票（健康に関するアンケート）と一緒に×××に持参してください。

採尿の注意事項

- 1) 受診当日の朝、起きたときの最初の尿を採尿してください。
- 2) できるだけ多くの量を容器にお採りください。
- 3) 容器のラベルに必要な事項を記入してください。
- 4) 容器は直射日光があたらない、涼しい場所で保管してください。
- 5) ビニル袋に入れて 病院で提出してください。
- 6) これとは別に健診時にも再度採尿していただきますが、検査項目が異なるためですので、ご了承下さい。
- 7) 超音波検査前2時間は、排尿をがまんしてください。
(前立腺を観察しやすくするためです)

下線部には文字を書き入れ、また、あてはまるものに○印をつけて下さい。

1. 生年月 _____年____月 (____才)

2. 今までにかかったことのある泌尿器科または下腹部の病気。

a. なし

b. あり (下記に病名と時期をご記入ください)

(記入例 1 前立腺肥大症 平成7年1月～現在まで)

(記入例 2 前立腺炎 5年前)

(記入例 3 そけいヘルニア手術 6歳)

(記入例 4 腎盂腎炎 平成3年1月)

3. 以下の症状の「あり」・「なし」をお答え下さい。

排尿しようと思ってすぐに尿がでますか?	はい・いいえ
排尿時、勢いよく尿がでますか?	はい・いいえ
尿に血の混じることがありますか?	はい・いいえ
排尿後、尿の残った感じはありませんか?	はい・いいえ
排尿後、短時間のうちに尿意をもよおしますか?	はい・いいえ
がまんできなくて尿がもれてしまうことがありますか?	はい・いいえ
夜間2回以上トイレ (排尿) におきますか?	はい・いいえ
その他心配な症状	

4. ×××従事年数 _____年

5. この3日間の×××作業（採尿日を「今日」とかぞえます）

1) 今日 a. _____時～ _____時（薬剤名_____）

b. 薬剤を散布していない

2) きのう a. _____時～ _____時（薬剤名_____）

b. 薬剤を散布していない

3) おととい a. _____時～ _____時（薬剤名_____）

b. 薬剤を散布していない

6. 過去に散布したことのある薬剤名とその時期（すべて記入してください）

（記入例 クロルデン 昭和55年～60年）

7. 薬剤の散布頻度

頻度の高い季節（____月 ～ ____月） 週 _____日

頻度の低い季節（____月 ～ ____月） 週 _____日

8. 勤務時間と1ヶ月あたりの休日

忙しい季節（____月 ～ ____月） 休日は1ヶ月に_____日

上記以外の季節（____月 ～ ____月） 休日は1ヶ月に_____日

9. 現在、過去を問わず今までに行った仕事や趣味で、3ヶ月以上扱ったことのあるすべての化学物質の種類と時期。

a. 特になし

b. 有機溶剤（シンナーや接着剤など）

物質名 トルエン・キシレン・ジクロロメタン・ベンジン・
イソプロピルアルコール・1,1,1-トリクロロエタン（スリーワン）・
ホルマリン・酢酸エチル・セロソルブ・その他_____）

扱った時期 _____才～ _____才・現在 まで

c. 金属

金属の種類 鉛・ヒ素・水銀・ハンダ・その他_____）

扱った時期 _____才～ _____才・現在 まで

d. その他化学物質

名前 _____

扱った時期 _____才～ _____才・現在 まで

10. 放射線（またはアイソトープ）を扱う仕事をしたことがありますか？

a. はい （時期 _____才～ _____才まで）

仕事の内容 _____

b. いいえ

11. 子供の有無

a. あり → 11a の質問にお答えください

b. なし → 11b の質問にお答えください

11a. 1) 子供を持つ月または季節を意識的に選びましたか？

はい・いいえ

2) 子供の性別、年齢、生まれた月

第1子 男・女 _____才 _____月生まれ

第2子 男・女 _____才 _____月生まれ

第3子 男・女 _____才 _____月生まれ

第4子 男・女 _____才 _____月生まれ

1 1 b. 子供のいない理由

- a. 結婚していないので
- b. 子供を持つと思わない
- c. 子供を持つとしたが、できなかった（できない）

（質問はここまでです。以下は記載しないでください。）

（医師記入欄）

前立腺サイズ たて	よこ	厚み	体積 (cm ³)	推定重量 (g)
その他所見	腫大 結石	輪郭不正 観察不能	左右非対称	内部エコー不均一

チェック表

- 1) 以下の検査・診察を受けたらご自分でチェックし、お帰り前に受付に提出してください。
- 2) 前立腺超音波検査は、生殖医療に関して中部東海地区を代表する泌尿器科専門医が行います。検査中に症状その他健康に関する相談をお気軽になさってください。

注意：超音波検査を受けられる方は、紙コップへの採尿は**検査終了後**にしてください。

項目	チェック欄
自宅でとった尿の提出（受付）	
採血（健診室）	
診察（健診室）	
前立腺超音波検査・前立腺ガン検診用問診票の提出（2階××室）	
採尿（ <u>超音波検査終了後におこなってください</u> ）	

今回の前立腺ガン検診結果の見方

1 今回実施した前立腺ガン検診について

通常の前立腺ガン検診では、ガンになると血液中にふえてくる PSA を測定しますが、今回の検診においては PSA 測定に加えて前立腺超音波（エコー）検査を行い、両者の結果を総合して判定しました。超音波検査では、ガンの疑いのある所見や結石など前立腺の内部の様子を調べることができます。ただし、今回行ったおなかの表面からの検査では見えにくい場所があるため、精密検査として超音波検査を行う場合は超音波を直腸の中から前立腺に当てます。今回異常が見つからなかった方でも、50 歳以上（お父様など血のつながった方で前立腺ガンにかかった人がいる場合は 45 歳以上）の方は年 1 回の PSA 測定をおすすめします。10.0 ng/ml を超えるとガンの疑いが強いとされています。

2 前立腺結石が見つかった方へ

前立腺結石は、痛みが出ることで知られる尿路結石とは全く異なります。痛みが出ることは基本的にありません。自然には排石されませんが、前立腺の病気が現在あるかどうかとは全く無関係で、また、結石がガンの原因になることありませんので、結石が見つかった方もご安心下さい。放置していただいてもかまいません。

3 その他の診察所見について

精索静脈瘤は健康な方にもしばしば見られる所見ですが、精巣の機能低下と関係のある場合があります。精索静脈瘤の指摘があり、かつ、超音波検査時に受診を勧められた方は、泌尿器科に相談されることをおすすめします。

4 性ホルモン（黄体形成ホルモン、卵胞刺激ホルモン、テストステロン）の数値の見方

脳の下垂体や精巣の機能をあらわします。黄体形成ホルモン(LH)や卵胞刺激ホルモン(FSH)は生殖腺の機能が低下したとき、また、年をとるに従って増加します。基準値は病気であるかの境目をあらわす数値ではありませんので、参考値としてご利用下さい。