

(2) 午前中空腹時(1シフトの初日以外の日)の血清中ゴナドトロピン類およびテストステロン分析(RIA法)。

4. 解析方法

暴露者と対照者について、暴露指標と交絡要因を考慮して、血清ホルモンレベルを比較する。

(倫理面への配慮)

産業医科大学倫理審査委員会(平成15年3月24日)の承認を得た。研究への参加については、原則として書面でインフォームドコンセントを得る。本研究には生殖細胞系列の遺伝子多型の調査は含まれない。生体試料の分析は、全データ収集後、匿名化されて行われるため、分析担当者が個人を特定する事はできない。本研究の協力者である中国遼寧省疾病予防管理センター医師(フィールド調査総括者)が個人を特定できるリストを厳重に管理する。他の研究者が個人を特定する事はできない。本研究で得られた全てのデータは集団として解析するため、個人のデータが公表されプライバシーが侵害されることはない。

C. 研究結果

平成16年度はフタル酸エステル類暴露者について分析を行った。

図1に対象者全員での、尿中フタル酸モノブチルおよび尿中フタル酸モノエチルヘキシルの分布を示した。図2に暴露群(工場別・作業場別)、対照群、一般人での尿中フタル酸エステル類代謝物のレベルを示した。

フタル酸エステル類暴露者(112名)の尿中フタル酸モノブチルは中央値467.9(25パーセントイル:258.6、75パーセントイル:1096.0) $\mu\text{g/g}$ クレアチニン、尿中フタル酸モノエチルヘキシルは中央値207.3(25パーセントイル:28.0、75パーセントイル:1034.5) $\mu\text{g/g}$ クレアチニン

であった。化学工場に働く対照者(134名)では、尿中フタル酸モノブチルは中央値190.0(25パーセントイル:100.1、75パーセントイル:387.0) $\mu\text{g/g}$ クレアチニン、尿中フタル酸モノエチルヘキシルは中央値5.8(25パーセントイル:3.9、75パーセントイル:11.3) $\mu\text{g/g}$ クレアチニンであった。なお、尿中代謝物と、年齢、喫煙、ペットボトル飲料の摂取、プラスチック食品との関連は認められなかった。

また、血清中のゴナドトロピンとテストステロンを全対象者について分析した。尿中代謝物レベルとの関係を検討中である。

D. 考察

内分泌かく乱作用が疑われる化学物質の中でも健康への影響が懸念されているビスフェノールAとフタル酸エステル類の男性生殖系への影響に関する横断面研究として、職業暴露者への調査を行っている。調査時期に感染症(SARS)の流行が起り対象工場での従業員の異動等があったために、調査時期を延ばすなどの対策を講じたが、ビスフェノールA暴露者については当初予定した対象者を集めることができなかった。

化学物質の職業性暴露は、通常、一般環境よりも暴露レベルが高く、化学物質の健康影響を観察しやすい。しかし、職域においてビスフェノールAやフタル酸エステル類に暴露されている集団における研究は国内外を問わずこれまでほとんどない。尿中フタル酸エステル類代謝物について分析を行ったところ、暴露群では尿中代謝物のレベルが高く、個人間変動が大きく、影響との関連の検討には適していると考えられた。現在、血中ホルモン類と尿中代謝物レベルとの関係を検討中であるが、本研究から重要な知見が得られるものと考えられる。

E. 結論

内分泌かく乱作用が疑われる化学物質の男性生殖系への影響を明らかにするために職業暴露者について横断面調査を行った。フタル酸エステル類暴露群では尿中フタル酸エステル類代謝物のレベルが高く、個人間変動が大きかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Takahashi K, Hanaoka T, Pan G. Male reproductive health in relation to occupational exposure to endocrine disrupting and other potent chemicals. A review of the epidemiologic literature. J UOEH 2004; 26: 23-40.

2. 学会発表

吉村真理子, 井之上浩一, 花岡知之, 伊藤里恵, 斉藤貢一, 高橋謙, 津金昌一郎, 中澤裕之. LC-MS/MSによるヒト尿中のフタル酸モノエステル類の分析及び暴露量評価. 第7回環境ホルモン学会研究発表会. 名古屋. 2004. 12.

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当せず

図1 尿中濃度の分布

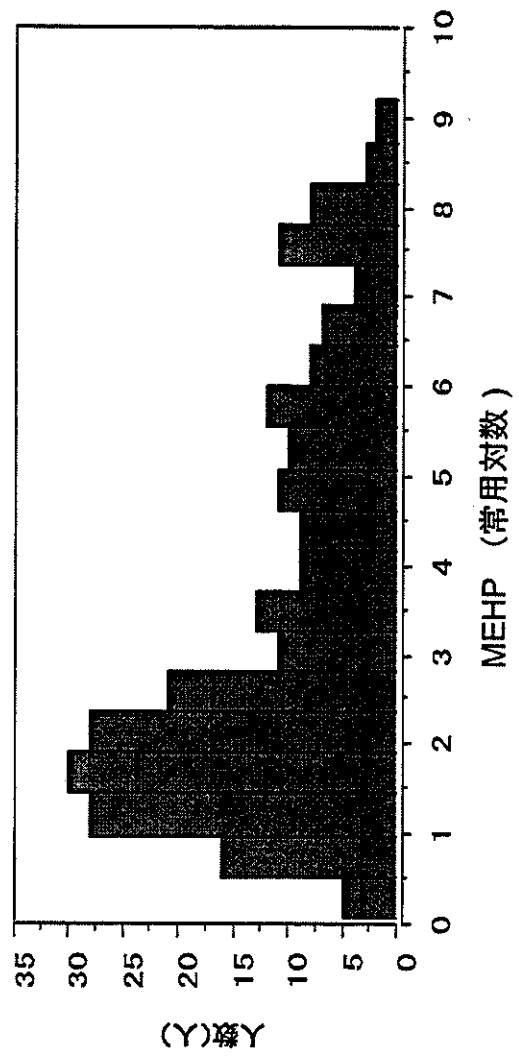
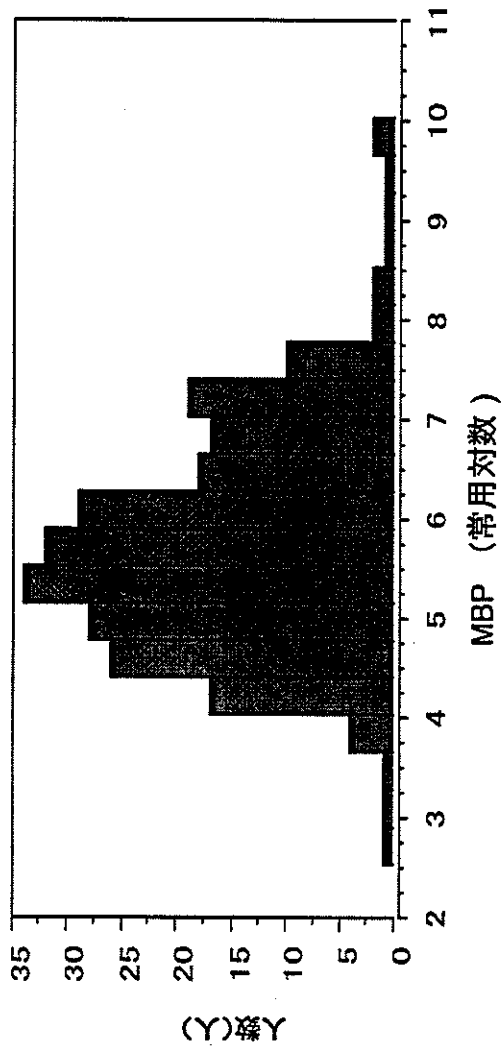
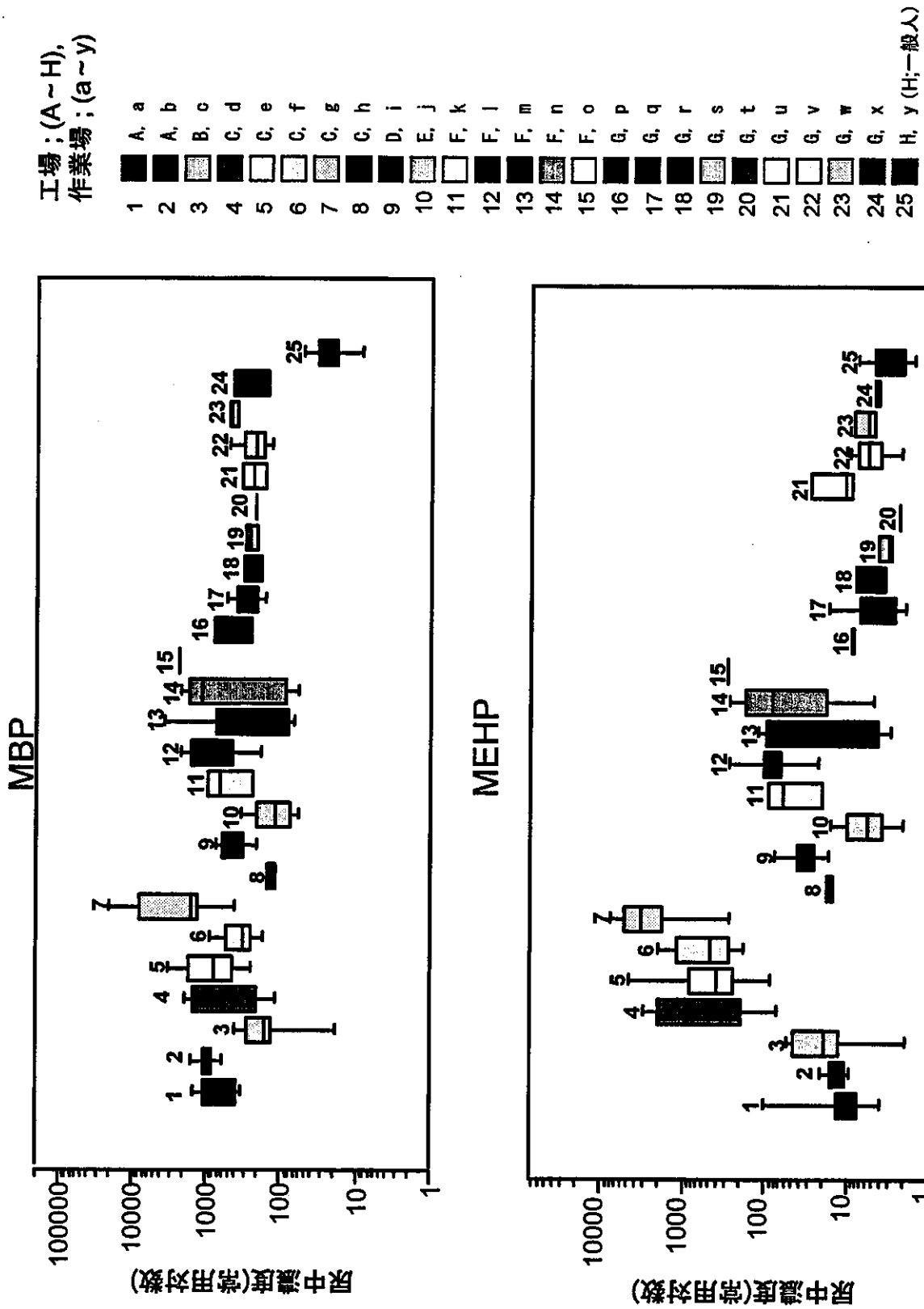


図2 工場及び作業別尿中濃度



厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）

分担研究報告書

子宮内膜症発症における環境・遺伝的要因に関する研究

分担研究者 加藤貴彦 宮崎大学 医学部 衛生・公衆衛生学講座 教授

研究要旨 子宮内膜症発症における環境要因と遺伝的要因を解明するため、腹腔鏡検査によって診断された子宮内膜症患者群とその対照群について症例対照研究を行った。環境要因として血清中ダイオキシン類、PCB類、イソフラボン類を測定し、遺伝的要因としてエストロゲン合成・分解酵素やエストロゲンレセプターの遺伝子多型を解析した。

1) 化学物質と子宮内膜症との関連：暴露量をコントロール群の中央値で高い群と低い群の2群に分け、症例群と対照群とで比較した。その結果、ダイオキシン類、PCB類暴露量では統計学的に有意な差は認められなかったが、イソフラボン類の1つであるゲニステインの暴露量が多いと子宮内膜症の発症リスクが有意に低下するという結果が得られた。

2) 遺伝子多型と子宮内膜症との関連：エストロゲン合成・分解に関与している代謝酵素の cytochrome P450 (CYP) 17、CYP19、17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type1 (HSD17B1)、CYP1A1、CYP1B1、catechol O-methyltransferase (COMT)、glutathione S-transferase (GST) の遺伝子多型、そして estrogen receptor (ER) α Xba I、Pvu II、ER β の Rsa I、Alu I 遺伝子多型を分析した。また、ダイオキシン類のレセプターである Arylhydrocarbon receptor (AhR)、AhR nuclear translocator (ARNT)、AhR の down regulator である AhR repressor (AhRR) の遺伝子多型についても分析を行った。その結果、エストロンをより活性の強いエストラジオールに変換する酵素である HSD17B1 と AhRR の遺伝子多型頻度と子宮内膜症発症に統計学的に有意な差が認められた。他の遺伝子多型では有意な差は認められなかった。

3) 子宮内膜症、化学物質、遺伝子多型との関連性を明らかにする目的で、化学物質暴露量によって2群に分け、遺伝子型による発症リスクを解析した。ダイオキシン類暴露と CYP1A1、AhR 遺伝子多型とゲニステイン暴露と ER β 遺伝子多型との関連性が認められた。以上の結果より、子宮内膜症発症に対する化学物質の影響と遺伝的個人差がその修飾因子として作用している可能性が示唆された。

研究協力者

中尾 裕之 宮崎大学医学部
衛生・公衆衛生学講座助手
土谷 雅紀 宮崎大学医学部
産婦人科学講座
衛生・公衆衛生学講座
国立がんセンター・がん
予防・検診研究センター

子宮内膜症の発症、増殖・進展には、
卵巣ホルモンであるエストロゲンが大きく
関与しており、卵巣ホルモンの周期的
分泌に反応し、内膜症病巣は増殖し、出
血を繰り返しながら、徐々に進行するも
のと考えられている。疫学調査におい
ても、子宮内膜症を有する女性は対照群と
比較し、初経年齢が若く、妊娠・分娩回
数が少ない、月経周期日数が短いなど、
月経回数が増加が本症の発症に関連する

A. 研究目的

ことが報告されており、発症にはエストロゲン優位の内分泌環境が関連することが推察されている。近年、本症の発症が増加していることが報告されており、その一因として化学物質が関与している可能性が推測されている。

本研究では、化学物質の測定とその代謝、受容体等に関連する遺伝子多型を解析し、疫学的に子宮内膜症発症に関する環境・遺伝要因明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

症例および対照例は東京慈恵会医科大学産婦人科および関連病院で収集した。症例は不妊症治療を目的として受診した20～45歳の未経産婦で、腹腔鏡検査によって子宮内膜症 Stage II (r-AFS 分類) 以上と診断された58例である。対照例は不妊症治療を目的として受診した20～45歳の未経産婦で、腹腔鏡検査によって子宮内膜症 Stage I 以下と診断された80例である。

化学物質として被検者血清中のダイオキシン類22項目、PCB類36項目、農薬類13項目の測定を行っている。また、尿中のイソフラボン類のゲニステインを測定した。

子宮内膜症発症における個人差要因を解明するため、CYP (cytochrome p450) 17、CYP19、17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type1 (HSD17B1)、CYP1A1、CYP1B1、catechol O-methyltransferase (COMT)、glutathione S-transferase (GST) の遺伝子多型、そしてER (estrogen receptor) α の遺伝子多型として Xba I、Pvu II、ER β の遺伝子多型として Rsa I、Alu I を分析した。また、Arylhydrocarbon receptor (AhR)、AhR nuclear translocator (ARNT)、AhR の down regulator である AhR repressor (AhRR)

の遺伝子多型についても解析を行った。

統計解析にはロジスティック回帰分析を用い、オッズ比は年齢、月経状態によって調整した調整オッズ比を求めた。

(倫理面への配慮)

本研究は日本および米国の関連5施設(東京慈恵会医科大学、国立がんセンター、国立環境研究所、宮崎大学医学部、米国疾病管理予防センター)の倫理委員会で研究が承認されている。また全研究対象者に文書と口頭で研究の説明を行い、文書によって研究参加の同意を得ている。

C. 研究結果

1. 子宮内膜症発症と化学物質との関連性

子宮内膜症はエストロゲン依存性疾患であり、エストロゲンの存在によって病態が進行していくと考えられている。化学物質の暴露量を対照群の中央値で高暴露群と低暴露群に分けて、症例・対照研究を行った。その結果、ダイオキシン類、PCB類では統計学的な有意差は認められなかったが、イソフラボン類の一つであるゲニステインの高暴露群で子宮内膜症の有意なオッズ比の低下が認められた(0.39 (95%CI, 0.19-0.83)) (表1)。

2. 子宮内膜症発症と遺伝子多型

エストロンを活性の強いエストラジオールに代謝する酵素である HSD17B1 の遺伝子には exon6 のアミノ酸変異(G→A)が報告されている。G/G型をベースにすると、A allele 保有群では調整オッズ比が3.05 (95%CI, 1.30-7.14) (表2)と有意な上昇が認められた。

AhR の作用に影響を与える AhRR には exon5 のアミノ酸変異(C→G)が知られている。C/C型をベースとすると G allele 保有群では調整オッズ比が2.53 (95%CI, 1.16-5.55)と有意な上昇が認められた

(表3)。しかし、その他の遺伝子の遺伝子型と子宮内膜症との関連性は認められなかった。

3) 子宮内膜症に関する化学物質と遺伝子多型の交互作用

化学物質の暴露量と遺伝子型による発症リスクの変動について解析を試みた。作用機序を考慮しダイオキシン類、PCB類については CYP1A1、CYP1B1、AhR 遺伝子多型について、イソフラボン類のゲニステインについては ER β の遺伝子多型を解析した。

CYP1A1 遺伝子多型は AA 遺伝子型と G allele 保有群の 2 群に分け、それぞれの遺伝子型群で、暴露量による発症リスクを算出した。その結果、CYP1A1 の G allele 保有群でかつダイオキシン類の高暴露群でオッズ比 0.25 (95%CI, 0.07-0.94) と有意な低下が認められた (表4)。一方、PCB類の暴露群では遺伝子型との関連性はなかった。また、CYP1B1 遺伝子型とダイオキシン類、PCB類との有意な関連性は認められなかった。

次にダイオキシン類、PCB類と AhR 遺伝子多型との関連性について検索した。AhR 遺伝子型を A allele 保有群、G/G 型群の 2 群に分けてそれぞれの遺伝子型群において、暴露量による発症リスクを算出した。その結果、AhR の A allele 保有群でかつダイオキシン類の高暴露群で調整オッズ比が 0.33 (95%CI, 0.13-0.85) と有意な低下が認められた (表5)。一方、PCB類の暴露群では AhR 遺伝子型との関連性はなかった。

イソフラボン類の 1 つであるゲニステイン暴露量と、ER β の Rsa I、Alu I 遺伝子多型との関連性を検索した。その結果、Rsa I 遺伝子多型では、R/r & r/r 群で、Alu I 遺伝子多型では、A/a & a/a 群でかつゲニステイン高暴露群で調整オッズ比がそれぞれ 0.19 (95%CI, 0.06-0.58)、

0.12 (95%CI, 0.02-0.84) と有意な低下が認められた (表6)。

C. 考察

大豆製品の摂取量が多い日本人には乳がんが少ないことから、その機序として大豆製品中に含まれているゲニステインを含めたイソフラボン類の抗エストロゲン作用が考えられている。今回の研究においても、イソフラボン類の 1 つであるゲニステイン高暴露群では子宮内膜症発症リスクが有意に低下していた。この結果は乳がんと同様にエストロゲンの影響が強いと考えられる子宮内膜症の発症に対するゲニステインの抗エストロゲン作用を支持する結果となった。

子宮内膜症はエストロゲン依存性の疾患であることから、エストロゲンの合成・分解に関与している酵素とエストロゲンレセプターの遺伝子多型について解析した。その結果、エストロンをエストラジオールに変換する酵素である HSD17B1 の遺伝子多型と AhR の作用を調節する AhRR 遺伝子多型と子宮内膜症発症とのあいだに有意な関連性が認められた。これまでの疫学調査でも、HSD17B1 の A allele 保有者の血中エストラジオールの濃度が高いことが報告されている。従って今回の結果で得られた A allele 保有者のオッズ比の上昇は、その関連性を反映しているものと考えられる。一方、AhRR の遺伝子多型とその機能との関連性の詳細は不明である。しかし AhRR は CYP1A1 や CYP1B1 の誘導に関与していることから、AhRR G allele 保有者のオッズ比の上昇は、エストロゲン代謝酵素に何らかの影響を与えている可能性が推測される。

本研究では、化学物質と遺伝子型との交互作用についても検討することができた。その結果、ダイオキシン類高暴露群で CYP1A1 G allele 保有者や AhR A

allele 保有者において、オッズ比の低下が観察された。ダイオキシン類は、Rierらのアカゲザルを用いた研究によって、子宮内膜症の発症リスク要因の一つと考えられてきた。しかし、今回の結果では、CYP1A1 G allele 保有者、AhR A allele 保有者においては逆の結果となっており、ダイオキシン類高暴露であっても遺伝子型によってその影響が異なる可能性が示唆された。

いわゆる内分泌かく乱物質の多くは ER を介してその作用を発現する。ER には C-terminal ligand binding domain と N-terminal transactivation domain の異なる 2 つのサブタイプ (ER α , ER β) が存在している。ダイオキシン類は AhR を介してその作用を発現するが、ダイオキシン類の結合した AhR と ER の相互作用が近年明らかにされつつある。従って、ダイオキシン類は AhR と ER の相互作用を介して、子宮内膜症の発症に影響を与えている可能性があり、遺伝子型の違いが修飾因子として関与していることも考えられる。

また、今回の研究ではゲニステイン類の高暴露群において、ER β Alu I の遺伝子多型との関連性が認められた。これらの結果は、ER β の遺伝子多型が化学物質のシグナル伝達機構や化学物質との親和性に関与している可能性を示唆している。ER の遺伝子多型と化学物質の分子生物学的な機構については、化学物質の作用機序ならびに個人の感受性差を明らかにしていく上で重要な研究課題と考えられる。

E. 結論

1. 子宮内膜症発症において、ダイオキシン類、PCB 類、イソフラボン類暴露との関連について検討した。その結果、イソフラボン類の 1 つであるゲニステインの暴露量が多いと子宮内膜症発症リスクが

有意に低下するという結果が得られた。

2. 子宮内膜症発症と遺伝子多型との関連性について解析した。エストロンをより活性の強いエストラジオールに変換する酵素である HSD17B1 と AhR の作用機構を調整する AhRR の遺伝子多型で子宮内膜症発症に有意な差が認められた。

3. 子宮内膜症、化学物質、遺伝子多型との関連性を明らかにする目的で、化学物質暴露量によって 2 群に分け、遺伝子型による発症リスクを算出した。ダイオキシン類暴露と CYP1A1、AhR 遺伝子多型とゲニステイン暴露と ER β 遺伝子多型との関連性が認められた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Tsukino H, Kuroda Y, Nakao H, Imai H, Inatomi H, Osada Y, Katoh T. Cytochrome P450 (CYP) 1A2, sulfotransferase (SULT) 1A1, and N-acetyltransferase (NAT) 2 polymorphisms and susceptibility to urothelial cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:99-106.

Tsukino H, Kuroda Y, Imai H, Nakao H, Qiu D, Komiya Y, Inatomi H, Hamazaki T, Kohshi K, Osada Y, Katoh T. Lack of evidence for the association of E-cadherin gene polymorphism with increased risk or progression of prostate cancer. *Urol Int* 2004; 72: 203-207.

Tsuchiya M, Nakao H, Katoh T, Sasaki H, Hiroshima M, Tanaka T, Matsunaga T, Hanaoka t, Tsugane S, Ikenoue T, Association between endometriosis and

genetic polymorphisms of the
estradiol-synthesizing enzyme genes
HSD17B1 and CYP19. Hum Reprod
2005;20:974-978

Tsuchiya M, Kato T, Motoyama H, Sasaki
H, Tsugane S, Ikenoue T. Analysis of the
AhR, ARNT and AhRR gene polymorphisms:
Genetic contribution to susceptibility
to and severity of endometriosis.
Fertil Steril, in press.

2. 学会発表

加藤貴彦、月野浩昌、薬物代謝酵素遺伝
子多型と尿路上皮がんリスク —産業保
健への展開を含めて— (シンポジウム)、
第63回日本癌学会、2004. 9月、福岡

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定
を含む)
該当せず

表1 子宮内膜症と化学物質
イソフラボン類

Isoflavones	Cases n (%)	Controls n (%)	Crude odds ratio (95% CI)	Adjusted odds ratio* (95% CI)
Genistein (μ mol/g Cre)				
≤ 3.18	41 (70.7)	40 (50.0)	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)
> 3.18	17 (29.3)	40 (50.0)	0.42* (0.20-0.85)	0.39* (0.19-0.83)
Daidzein (μ mol/g Cre)				
≤ 4.03	34 (58.6)	40 (50.0)	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)
> 4.03	24 (41.4)	40 (50.0)	0.71 (0.36-1.40)	0.69 (0.35-1.39)

*ORs adjusted for age and menstrual characteristics.

Daidzein, Genistein: μ mol/g Cre.

*P < 0.05

表2 HSD17B1 遺伝子多型と子宮内膜症の発症リスク

Polymorphism	Cases n (%)	Controls n (%)	Crude OR (95%CI)	Adjusted OR ^a (95%CI)
HSD17B1 Ser312Gly				
G/G	13 (17.3)	22 (38.6)	1	1
A/G	40 (53.3)	21 (36.8)	3.22** (1.36-7.66)	3.06* (1.21-7.74)
A/A	22 (29.3)	14 (24.6)	2.66* (1.02-6.94)	3.02* (1.08-8.43)
A/G, A/A	62 (82.7)	35 (61.4)	3.00** (1.35-6.68)	3.05** (1.30-7.14)

^aORs adjusted for age and menstrual characteristics.

*P < 0.05

**P < 0.01

表3 AhRR 遺伝子多型と子宮内膜症の発症リスク

Polymorphism	Cases n (%)	Controls n (%)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR ^a (95% CI)
AhRR codon 185				
CC	20 (25.3)	27 (45.8)	1	1
CG/GG	59 (74.7)	32 (54.2)	2.49* (1.21-5.12)	2.53* (1.16-5.55)

^aORs adjusted for age and menstrual characteristics.

*P < 0.05

表4 子宮内膜症発症における有機塩素系物質暴露量と

CYP1A1 polymorphism

Polymorphism	Controls n (%)	Endometriosis n (%)	Crude OR	Adjusted OR ^a
CYP1A1 Ile462Val				
Dioxins Low ^b AA	28 (51.9)	18 (50.0)	1	1
Dioxins High ^b AA	26 (48.1)	18 (50.0)	1.08 (0.46-2.50)	0.76 (0.28-2.06)
Dioxins Low AG, GG	12 (46.2)	16 (76.2)	1	1
Dioxins High AG, GG	14 (53.8)	5 (23.8)	0.27*(0.08-0.95)	0.25*(0.07-0.94)
PCBs				
PCBs Low ^c AA	27 (50.0)	18 (50.0)	1	1
PCBs High ^c AA	27 (50.0)	18 (50.0)	1.00 (0.43-2.32)	0.78 (0.29-2.05)
PCBs Low AG, GG	13 (50.0)	10 (47.6)	1	1
PCBs High AG, GG	13 (50.0)	11 (52.4)	1.10 (0.35-3.48)	1.01 (0.29-3.53)

^aORs adjusted for age and menstrual characteristics.

^bDioxins Low: 3.39-17.85pg TEQ/g lipids; Dioxins High: 17.99-38.33pg TEQ/g lipids.

^cPCBs Low: 70.6-159.9ng/g lipids; PCBs High: 160.3-407.3ng/g lipids.

*P < 0.05

表5 子宮内膜症発症における有機塩素系物質暴露量と

AhR polymorphism

Polymorphism	Controls n (%)	Endometriosis n (%)	Crude OR	Adjusted OR ^a
AhR Arg554Lys				
Dioxins Low ^b GG	18 (66.7)	10 (52.6)	1	1
Dioxins High ^b GG	9 (33.3)	9 (47.4)	1.80 (0.54-6.00)	0.81 (0.18-3.63)
Dioxins Low AG, AA	22 (41.5)	24 (63.2)	1	1
Dioxins High AG, AA	31 (58.5)	14 (36.8)	0.41*(0.18-0.98)	0.33*(0.13-0.85)
PCBs				
PCBs Low ^c GG	18 (66.7)	7 (38.9)	1	1
PCBs High ^c GG	9 (33.3)	11 (61.1)	3.14 (0.91-10.86)	1.89 (0.47-7.59)
PCBs Low AG, AA	22 (41.5)	21 (53.8)	1	1
PCBs High AG, AA	31 (58.5)	18 (46.2)	0.61 (0.26-1.40)	0.60 (0.23-1.56)

^aORs adjusted for age and menstrual characteristics.

^bDioxins Low: 3.39-17.85pg TEQ/g lipids; Dioxins High: 17.99-38.33pg TEQ/g lipids.

^cPCBs Low: 70.6-159.9ng/g lipids; PCBs High : 160.3-407.3ng/g lipids.

*P < 0.05

表6 子宮内膜症発症におけるゲニステイン暴露量
と ER β polymorphism

Polymorphisms	Controls n (%)	Endometriosis n (%)	Crude OR	Adjusted OR ^a
ER β Rsa I				
Genistein Low ^b R/R	23 (59.0)	16 (61.5)	1	1
Genistein High ^c R/R	16 (41.0)	10 (38.5)	0.90 (0.33-2.48)	0.77 (0.27-2.22)
Genistein Low R/r + r/r	17 (41.5)	25 (78.1)	1	1
Genistein High R/r + r/r	24 (58.5)	7 (21.9)	0.20* (0.07-0.56)	0.19* (0.06-0.58)
ER β Alu I				
Genistein Low ^b A/A	34 (58.6)	34 (69.4)	1	1
Genistein High ^c A/A	24 (41.4)	15 (30.6)	0.63 (0.28-1.39)	0.60 (0.26-1.39)
Genistein Low A/a + a/a	6 (27.3)	7 (77.8)	1	1
Genistein High A/a + a/a	16 (72.7)	2 (22.2)	0.11* (0.02-0.67)	0.12* (0.02-0.84)

^aORs adjusted for age and menstrual characteristics.

^bGenistein Low : 0.02 -3.16 μ mol/g Cre.

^cGenistein High 3.22 -13.62 μ mol/g Cre.

*P < 0.05

厚生労働科学研究費補助金(化学物質リスク研究事業)
分担研究報告書

乳がんの症例対照研究

分担研究者 花岡 知之
国立がんセンター がん予防検診研究センター 予防研究部 室長

研究要旨 有機塩素系化合物などの化学物質と乳がんとの関連を検証するための多施設症例対照研究の症例および対照の収集を継続的に行った。浸潤がんのみの解析でも統計学的な検出力を確保するために、症例収集の目標数を440と変更した。平成17年2月末日時点で有効症例428例を収集した。

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
草間 律 北信総合病院・外科部長
岩崎 基 国立がんセンター・がん予防検診研究センター・予防研究部・研究員

A. 研究目的

乳がん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、その発癌とエストロゲン受容体、アンドロゲン受容体に親和性がある有機塩素系化合物などの化学物質との関連が危惧されている。日常の生活環境におけるこのような化学物質への暴露が、乳がん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、化学物質暴露の乳がん発症リスクを検証する。平成15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。当初の目標症例数は400であったが、浸潤

がんのみの解析でも統計学的な検出力を確保するために、目標数を440と変更した。

B. 研究方法

乳がんと有機塩素系化合物などの化学物質との関連を解明するために、平成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行う。初発の乳がんで調査期間中に長野県内の4病院（長野松代総合病院、長野赤十字病院、長野市民病院、北信総合病院）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）と居住地が一致する者のうち最も年齢の近い1名を対照とする。生活習慣に関する質問票調査及び血清中の化学物質やホルモン、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、乳がん発生と有機塩素系化合物などの化学物質との関連について検討を行う。

症例収集数を増やすために、平成16年度に新たに北信総合病院を加え、症例収集期間を延長することとしたため、プロトコールの一部を改訂した。

(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。

本年度に改訂したプロトコールについては、平成15年7月23日に国立がんセンター倫理審査委員会に承認された(添付資料)。

C. 研究結果

プロトコールにしたがって症例対照例の収集を継続し、平成17年2月までに有効症例428例(428ペア)を収集した。平成17年度中に440ペアを収集できる見込みである。

D. 考察

本症例対照研究では、計画通りに症例が収集されていきしたが、対象者の年齢の制約から登録数が予想よりも若干少なかったため、平成16年度より協力病院を増やした。来年度以降に代謝酵素の遺伝子多型などを利用した層別解析を行う予定であり、浸潤がんのみの解析でも統計学的な検出力を確保するために、症例収集の目標数を変更した。

有機塩素系化合物などの化学物質に焦点を当てた症例対照研究の報告は、わが国にはない。日本人の乳がんは、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、日本人の乳がんに関する検討は内分泌かく乱作用が疑われる化学物質(EDC)と乳がん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

乳がん発症への有機塩素系化合物などの化学物質暴露のリスクを明かにするために、乳がんの多施設症例対照研究における症例収集を行った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Takahashi K, Hanaoka T, Pan G. Male reproductive health in relation to occupational exposure to endocrine disrupting and other potent chemicals. A review of the epidemiologic literature. J UOEH 2004; 26: 23-40

Hanaoka T, Yamamoto S, Sobue T, Sasaki S, Tsugane S for the JPHC Study Group. Active and passive smoking and breast cancer risk in middle-aged Japanese women. Int J Cancer 2005;114:317-22..

Tsuchiya M, Nakao H, Katoh T, Sasaki H, Hiroshima M, Tanaka T, Matsunaga T, Hanaoka T, Tsugane S, Ikenoue T, Association between endometriosis and genetic polymorphisms of the estradiol-synthesizing enzyme genes HSD17B1 and CYP19. Hum Reprod 2005;20:974-978.

Liu Y, Yoshimura K, Hanaoka T, Ohnami S, Ohnami S, Kohno T, Yoshida T, Sakamoto H, Sobue T, Tsugane S. Association of habitual smoking and drinking with single nucleotide polymorphism (SNP) in 40 candidate genes: data from random population-based Japanese samples. J Hum Genet 2005;50:62-8.

2. 学会発表

吉村真理子, 井之上浩一, 花岡知之, 伊藤里恵, 斉藤貢一, 高橋謙, 津金昌一郎, 中澤裕之. LC-MS/MSによるヒト尿中のフタル酸モノエステル類の分析及び暴露量評価. 第7回環境ホルモン学会研究発表会. 名古屋. 2004. 12.

吉村真理子, 井之上浩一, 花岡知之, 伊藤里恵, 斉藤貢一, 高橋謙, 山野優子, 津金昌一郎, 中澤裕之. フタル酸ジブチル及びジ-2-エチルヘキシルの職業曝露の評価. 日本薬学会第125年会. 東京. 2005. 3.

岡田文雄, 中田彩子, 井之上浩一, 伊藤里恵, 斉藤貢一, 花岡知之, 小林実夏, 月野浩昌, 津金昌一郎, 中澤裕之. 日本人における有機フッ素系化合物の暴露状況. 日本薬学会第125年会. 東京. 2005. 3.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

該当せず

厚生労働科学研究費補助金(化学物質リスク研究事業)
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 東北大学大学院法学研究科 教授

研究要旨 いわゆる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。有機塩素系化合物などの化学物質と健康影響との因果関係について、適切な判定規準を設定するための予備的検討として、化学物質等の健康影響評価に関する四件の代表的な報告書（ダイオキシン健康影響に関する全米科学アカデミー報告書、化学物質等の発がん性評価に関する米国保健福祉省報告書、化学物質等の発がん性評価に関する国際がん研究機関モノグラフ、喫煙の健康影響評価に関する米国保健福祉省報告書）を対象に、因果関係の判定規準の概要を文献的に考察した。これらの報告書に見られる国際的な研究成果を踏まえて、化学物質とヒト健康影響との因果関係を検証し、情報提供を行うことの重要性が示唆された。

A. 研究目的

いわゆる内分泌かく乱化学物質のヒト健康影響について、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。

われわれは、本研究班の初年度にあたる平成14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（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－」（平成13年12月刊行）の全文を、国立がんセンターがん予防・検診研究センター予防研究部のウェブサイト上で公開した

(<http://epi.ncc.go.jp/およびミラーサイトとして>
<http://www.epidemiology.jp/>)。二年目にあたる平成15年度は、この報告書の

刊行以降に出版された、有機塩素系化合物などの化学物質のヒト健康影響に関する疫学原著論文80件を文献検索によって同定し、そのデータベースを作成して、同ウェブサイトに掲載した。

ところで、このような化学物質のヒト健康影響について適切な情報提供を行うためには、個別の原著論文の内容を要約整理してデータベース化することに加えて、同一のテーマに関する複数の原著論文に対してシステムティックレビューを行い、特定の化学物質と特定の疾病との間の因果関係の有無を判定することが重要である。その際には、因果関係の有無や根拠の程度を区分するための判定規準を設けることが必要になる。

本研究班の三年目にあたる今年度は、有機塩素系化合物などの化学物質とヒト健康影響との因果関係を判断する適切な判定規準を設定するための予備的検討として、化学物質等の健康影響に関する国

際機関等の報告書において、どのような判定規準が用いられているかを文献的に考察した。

B. 研究方法

化学物質等の健康影響を検討した各種の報告書のなかで、最も代表的と思われる次の四件を対象として、因果関係の判定規準の概要を整理した。

1 ダイオキシン健康影響に関する全米科学アカデミー報告書

(National Academy of Sciences. Veterans and Agent Orange, Update 2002, Executive Summary. Washington DC: National Academy Press, 2003)。

2 化学物質等の発がん性評価に関する米国保健福祉省報告書

(National Toxicology Program. Report on Carcinogens. Ninth edition. Research Triangle Park, NC: U. S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program, 2000)。

3 化学物質等の発がん性評価に関する国際がん研究機関モノグラフ

(International Agency for Research on Cancer. Some Internally Deposited Radionuclides. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 78. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2001)。

4 喫煙の健康影響評価に関する米国保健福祉省報告書

(U. S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon

General. Atlanta, GA: U. S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2004)。

四件の報告書のうち、2の「化学物質等の発がん性評価に関する米国保健福祉省報告書」と3の「化学物質等の発がん性評価に関する国際がん研究機関モノグラフ」については、平成13年に刊行した「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－」の総論において、すでに取り上げその内容を吟味している。

1の「ダイオキシン健康影響に関する全米科学アカデミー報告書」についても、先の報告書の総論部分で取り上げているが、その後の改定を取り入れて内容を更新した。

4の「喫煙の健康影響評価に関する米国保健福祉省報告書」については、先の報告書以降に出版されたものであるため、今回新たに検討対象に加えた。

C. 研究結果

1 ダイオキシン健康影響に関する全米科学アカデミー報告書

米軍は、ベトナム戦争の際に、「エージェント・オレンジ」を始めとする除草剤を使用した。戦後、ベトナムから復員した在郷軍人が、さまざまな健康障害を訴え始めた。その原因として、除草剤（特に汚染物質として含まれていたダイオキシン）への曝露が疑われるようになった。こうした懸念に應えるため、米国議会は、「エージェント・オレンジ法」を1991年に制定した。この法律は、ベトナム戦争