

厚生労働科学研究費補助金
化学物質リスク研究事業

内分泌かく乱化学物質の健康影響
に関する疫学研究

平成16年度 総合研究報告書

主任研究者

津 金 昌一郎

国立がんセンターがん予防・検診研究センター

平成17(2005)年4月

目次

I. 総合研究報告書

内分泌かく乱化学物質の健康影響に関する疫学研究 津金昌一郎	—————	1
(別添資料) 内分泌かく乱化学物質の健康影響 に関する疫学研究の現状		

II. 研究成果の刊行に関する一覧表	—————	19
--------------------	-------	----

III. 研究成果の刊行物・別刷	—————	23
------------------	-------	----

厚生労働科学研究費補助金(化学物質リスク研究事業)
(総合) 研究報告書

内分泌かく乱化学物質の健康影響に関する疫学研究

主任研究者 津金 昌一郎

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 部長

研究要旨 有機塩素系化合物などの化学物質の暴露が人の健康影響(生殖器系及び乳腺の悪性新生物、子宮内膜症、体内ホルモン環境への影響)と関連するか否かを疫学研究で検討している。既存の前向きコホート研究において収集された保存生体試料を用いた乳がんのコホート内症例対照研究については、内因性エストロゲンと血漿中イソフラボノイドの分析を開始した。また、微量サンプルでの有機塩素系化合物分析のための予備実験を行っている。平成13年度より開始した乳がんの多施設症例対照研究については、平成17年2月末日時点で有効症例428例を収集した。平成16年度中に浸潤性がん症例400例を収集できる予定である。既に収集している子宮内膜症症例(腹腔鏡検査でStage II以上)と対照(Stage I以下)の横断面研究では、有機塩素系化合物(ダイオキシン類、PCB類、有機塩素系農薬類)の総TEQの最も低い4分位群に対する最も高い4分位群のオッズ比は0.41(95%信頼区間0.14~1.27)であった。また、血清中有機塩素系化合物濃度と魚の摂取頻度に関連がみられた。イソフラボノイドの尿中濃度の最も低い4分位群に対する最も高い4分位群のオッズ比は、ダイゼイン0.3(95%信頼区間0.1~0.8)、ゲニステイン0.3(95%信頼区間0.1~0.9)、グリシテイン0.9(95%信頼区間0.3~2.5)、総イソフラボノイド0.4(95%信頼区間0.1~1.0)であった。エストロゲン合成・分解に関与している代謝酵素のCYP17、CYP19、HSD17B1、CYP1A1、CYP1B1、COMT、GSTの遺伝子多型、さらにER α のXba I、Pvu II、ER β のRsa I、Alu I 遺伝子多型、ダイオキシン類のレセプターである AhR、ARNT、AhRのdown regulatorであるAhRRの遺伝子多型について分析を行ったところ、HSD17B1とAhRRの遺伝子多型頻度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。また、化学物質の暴露量によって2群に分けて遺伝子型による発症リスクを解析したところ、ダイオキシン類暴露による影響をCYP1A1およびAhR 遺伝子多型が、ゲニステイン暴露による影響をER β 遺伝子多型が修飾していることを観察した。男性内分泌系への影響を検証するための職域暴露集団での横断面研究では、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 μ 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 μ g/gクレアチニンと高値であり、暴露レベルが高く、個人間変動が大きいことを確認した。血清中のゴナドトロピンの関連を検討中である。エストロゲン受容体や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」が刊行した報告書以降に出版された、ヒト健康影響に関する疫学原著論文を同定し、これまでの疫学知見をまとめた。

分担研究者	
高橋 謙	産業医科大学産業生態科学研究所・環境疫学・教授
加藤貴彦	官崎大学医学部・衛生公衆衛生学・教授
坪野吉孝	東北大学大学院法学研究科・教授
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
中尾 裕之	官崎大学医学部・衛生公衆衛生学講座・助手
土谷 雅紀	官崎大学医学部・衛生公衆衛生学講座
潘国偉	中国遼寧省疾病予防管理センター主任医師
中澤 裕之	星薬科大学・分析化学教室・教授
井之上浩一	星薬科大学・分析化学教室・助手
吉村真理子	星薬科大学・分析化学教室・修士学生
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

有機塩素系化合物などの化学物質には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ものが認められるため、そのような化学物質の暴露が、人の健康影響（生殖器系及び乳腺の悪性新生物、子宮内膜症、体内ホルモン環境への影響）と関連するか否かを疫学研究で検討することを目的とする。生殖器系及び乳腺の悪性新生物と化学物質暴露との関連については症例対照研究および既存の前向きコホート研究（厚生労働省研究班による多目的コホート研究）において収集された保存生体試料を用いたコホート内症例対照研究で検証する。子宮内膜症と化学物質暴露との関連については、既に収集した症例について横断面的に検証する。体内ホルモン環境への影響については、職域でそのような化学物質に暴露されている集団を対象とした横断面研究で検証する。また、平成11年度から続けている疫学研究の文献的検討と情報公開を行う。

B. 研究方法

1. 人の健康影響に関する疫学研究

(1) 乳がんのコホート内症例対照研究 (1-1) 対象者

岩手県二戸、秋田県横手、長野県佐久、沖縄県中部（以上、1990年開始のコホートⅠ）、茨城県水戸、新潟県柏崎、高知県中央東、長崎県上五島、沖縄県宮古、大阪府吹田市（以上、1993年開始のコホートⅡ）の10保健所管内に研究開始時点に在住していた女性の地域住民67521人（40～69歳）のうち、ベースライン調査の質問票に回答しかつ血液検体の提供のあった者から、追跡開始後に判明した不適格者（外国人、調査開始前の転出者、対象年齢外の者、重複登録者）、および乳がんまたは卵巣嚢腫の既往がある者を

除外した24226人を研究対象者とした。

本研究の症例は、ベースライン調査後から2002年12月31日末までの追跡期間中に組織学的に診断された初発の乳がん患者のうち、ベースライン調査の質問票に回答しかつ血液検体の提供のあった144人とした。対照は、研究対象者24226人のうち症例の乳がん発症日（診断日）の時点で乳がんにかかっていない者から、症例と年齢が±3歳以内、管轄保健所が一致、市部または郡部在住が一致、採血年月日が±90日以内、採血時間が±3時間以内、空腹時間が±3時間以内、閉経状況が一致する条件でマッチングし、条件にあう対象者の中からさらに無作為に2名を選び対照とした。

(1-2) 調査方法

これまでにベースライン調査(生活習慣アンケート調査、血液の採取・保存)およびフォローアップ調査(異動、死亡、疾病罹患の把握)を実施しており、それらのデータを利用する。

(1-3) 測定対象物質

血漿中のイソフラボノイド、有機塩素系化合物。血漿中エストラジオール、性ホルモン結合グロブリンについて測定を行なう。尿中イソフラボノイド(ダイゼイン、ゲニステイン、グリシテイン、イコール)の分析は高速液体クロマトグラフィ電気化学検出器、有機塩素系化合物の分析はGC-MS/MS、ホルモン類の分析はRIA硫酸塩析法によって行なう。

(1-4) 解析方法

測定対象物質の暴露量による乳がん罹患リスク(相対危険度)をConditional logistic modelを用いて検討する。必要に応じて多変量解析を行い、交絡要因を調整する。また、期間(採血時期から乳がん発症まで)で層別化した解析を行う。(倫理面への配慮)

研究プロトコールは、国立がんセンタ

ー倫理審査委員会により平成15年5月22日に承認された。

研究計画全体については国立がんセンター倫理審査委員会に平成13年10月18日に承認されている。また、パンフレットやニュース・レター、インターネット・ホームページを通じて、具体的方法などについて研究対象者個人および広く社会に広報している。血液検体については主として1990年から1994年にかけてすでに収集されているが、対象者に対してすべての地域で説明文書の個別配布、保健所職員による口頭説明、あるいは説明文書の掲示もしくは配布によって説明を行った。一部地域(秋田横手、沖縄石川、大阪吹田)は同意書を用いて被験者本人の署名を得た。他の地域でも口頭による同意は受けている。

追跡調査によって収集される死亡・住所異動・疾病罹患などの個人情報や既に収集されている生活習慣・健康診査・血液などの個人情報については、厚生労働省研究班による多目的コホート研究班・個人情報保護安全管理措置マニュアルに従って、コホート研究対象者に危険・不利益が及ばないように厳格に管理する。解析は、個人識別情報を外したデータを用いて集団として統計的な解析を行う。

(2) 乳がんの症例対照研究

乳がんと内分泌かく乱作用が疑われる化学物質(EDC)との関連を解明するために、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)と居住地域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、乳がん発生とそれら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年度より新たに一病院（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。

また、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に変更した。

（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。平成16年度にプロトコールを若干改訂し、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。

（3）子宮内膜症の断面研究（症例対照研究）

（3-1）調査対象者および調査方法

症例および対照例は東京慈恵会医科大学産婦人科で収集した、不妊症治療を目的として受診した20～45歳の未経産婦で、腹腔鏡検査を行った全員を把握、登録し、研究参加に同意した者を研究対象者とした。妊娠3ヶ月以上の妊娠経験者は除いた。腹腔鏡検査による子宮内膜症Stage II以上（AFS1985の基準に従う）とStage I以下とに分けて検討を行なった。

不妊治療または腹腔内視鏡検査以前の時期に採血（約40 mL）と採尿（約30 mL）を行った。採血・採尿と同時期に面接による質問票調査を行った。

血清中ダイオキシン濃度に差がみられた場合に、それを確認する目的で脂肪組

織の採取も行なった。このために、腹腔鏡下に脂肪組織も採取した。腹腔鏡検査は研究目的ではなく、主治医の判断で診断あるいは治療目的で行われるものであり、脂肪組織の採取を含む説明と同意は腹腔鏡検査前に行った。患者が検査の前に同意した場合のみ、脂肪組織を腹腔鏡検査中に採取した。

また、血液および尿採取の性周期における時期を確認するために、治療目的のために記録された調査時期の基礎体温データを、患者が検査の前に同意した場合に収集した。

（3-2）ダイオキシン類、ポリ塩化ビニル類、有機塩素系農薬類、イソフラボノイドに関する検討

ダイオキシン類（PCDDs/PCDFs/cPCBs）22種類、ポリ塩化ビニル（PCB）36種類、有機塩素系農薬11種について分析を行なった。分析は米国疾病管理予防センター傘下の国立環境保健研究所において行った。血清を固相抽出によりクリーンアップした後、高感度GC-MSによって、重水素ラベル標準物質を内部標準として、各化合物の定性と定量を行った。同時に試料中の総脂肪量を測定し、総脂肪当りの濃度を求めた（単位は、ダイオキシン類はppt=pg/g、その他はppb=ng/g）。総脂肪量（mg/dL）は「 $1.677 \times (\text{総コレステロール} - \text{遊離コレステロール}) + \text{総コレステロール} + \text{中性脂肪} + \text{リン脂質}$ 」により求めた。中性脂肪が600 mg/dLより高い場合、あるいはサンプル量が少ない場合は「 $2.27 \times \text{総コレステロール} + \text{中性脂肪} + 62.3$ 」より求めた。毒性等価換算係数（TEF）と脂肪調整濃度から毒性等量（TEQ）を算出した。また、ダイオキシン類とPCBについては、各対象者の毒性等量の総和を求めた（検出下限値未満は0として計算）。各物質の検出下限値は、機器の感度に加えて、試料ごとの試料重量、

血清脂肪濃度、回収率を考慮して算出した。

尿中イソフラボノイド（ダイゼイン、ゲニステイン、グリシテイン、イコール）の分析は高速液体クロマトグラフィー電気化学検出器で行った。子宮内膜症の罹患リスク（オッズ比）はロジスティック回帰分析によって算出した。

(3-3) 子宮内膜症発症における個人差の要因に関する検討

末梢白血球より、ゲノムDNAを抽出し、遺伝子多型をPCR-RFLP法にて分析した。

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。

子宮内膜症の罹患リスク（オッズ比）はロジスティック回帰分析によって算出した。

(倫理面への配慮)

本研究は、日本および米国の関連4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、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、かつ日本側の研究機関と米国の間でProject Assuranceが取り交わされた。また全研究対象者に文書と口頭で研究の説明を行い、文書により研究参加の同意を得た。

(4) 職域集団での横断面研究

(4-1) EDCの職業性暴露による成人男性

の生殖系への影響に関する総説研究
米国医学図書館の医学文献データベース PubMed

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>) を利用し、職業性暴露、男性生殖機能・がん等に関するMeSHキーワードを組み合わせて文献検索を行った。検索段階では1990年以降の和英両論文を採用したが、原文の引用文献リストからそれ以前の重要論文については個別に抽出した。なお、現時点ではMeSHキーワードとしてEndocrine Disruptor / Endocrine Disrupting Chemicals等は採用されていない。リストアップした約200文献の抄録・書誌事項から、最終的に103文献を総説に採用した。男性生殖影響の生物学的エンドポイントとして想定され、かつ報告実績のある1) 生殖系臓器のがん；2) 内分泌系(ホルモン)影響；3) 生殖機能；4) 次世代影響に分類して、各知見をまとめた。

(倫理面への配慮)

該当しない。

(4-2) EDCの男性内分泌系への影響に関する横断面研究

(4-2-1) 対象者

ビスフェノールAおよび関連する樹脂の暴露者57名、フタル酸エステル類暴露者112名、対照者134名を対象とした。対照者については、性、年齢、喫煙歴の頻度マッチングを行った。

(4-2-2) 調査項目

職歴や作業年数などに関する事項、生活環境の情報、喫煙など生活習慣、生殖歴などを含む聞き取りによる質問票調査を行った。また、作業終了後（1シフトの初日以外の日）に尿を約45mL採取する。午前中の空腹時（1シフトの初日以外の日）に約10mL採血し、血清を分離する。尿および血液は分析まで-80℃で保存した。

(4-2-3) 測定項目

作業終了後の尿中フタル酸エステル類の代謝物についてはLC-MS/MSで分析を行った。ビスフェノールAについても分析を行なう予定である。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についてはRIA法で分析を行った。

(4-2-4) 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た。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が、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。

2. ヒト健康影響についての情報提供に関する研究

(1) 疫学知見の文献的検討

平成14年度に、「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、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））報告書」の全文をインターネット上で公開した。本年度は、報告書

の刊行以後の期間に出版された原著論文について、疫学知見をまとめる。検索は、米国医学図書館の医学文献データベースPubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>) を用いて、平成13年度の報告書と同じキーワードで、2001年1月1日から2004年10月31日までの期間に出版された文献を検索する。候補文献のなかから、ヒト健康影響に関する疫学原著論文を抽出する。前報告書ですでに取り上げた論文は除外する。

(2) 因果関係の判定規準を設定するための予備的検討

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。

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)。

4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。

(倫理面への配慮)

該当しない。

C. 研究結果

1. EDCの人の健康影響に関する疫学研究

(1) 乳がんのコホート内症例対照研究
倫理審査委員会の承認を得た後、対照者の選択をマッチング条件に基づいて行い、サンプルの抽出を行なった。今回分析するサンプルと同時期に採血された匿名化血液を利用して、血中エストラジオールおよび性ホルモン結合グロブリン分析への長期保存の影響について検討したところ、分析可能であることを確認したので、乳がん罹患者と、マッチング条件に基づいて選択された対照者のサンプルについて、内因性エストロゲンの分析を行った。血漿中イソフラボノイドについても長期保存の影響を検討したところ、長期保存によりレベルが低減することが確認されたが、症例対照間の比較は可能であるため、分析を開始した。また、微量サンプルでの有機塩素系化合物分析のための予備実験を開始した。

(2) 乳がんの症例対照研究

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。平成17年度からサンプルの分析とデータ解析に入る予定である。

(3) 子宮内膜症の断面研究(症例対照研究)

(3-1) ダイオキシン類、ポリ塩化ビニル、有機塩素系農薬に関する検討

血清中のダイオキシン類22種類、PCB36種類、有機塩素系農薬類11種類の濃度の測定を行ったところ、全対象者で検出されなかった物質はなかった。

2,3,7,8-TCDDは、11名で検出された(0~4.2 ppt)。ダイオキシン類の毒性等量

(TEQ) の総和の中央値は、17.6 ppt (137名)、PCB類のTEQの総和の中央値は、1.76 ppt (137名) であった。

ダイオキシン類、PCB類、有機塩素系農薬の血清中濃度と子宮内膜症罹患との関連を詳細に検討したところ、これらの有機塩素系化合物が子宮内膜症のリスクを上昇させるという所見は得られなかった。総TEQの最も低い4分位群に対する最も高い4分位群の調整オッズ比は0.41 (95%信頼区間0.14~1.27) であった。また、血清中有機塩素系化合物濃度と生活習慣との関連について検討したところ、魚の摂取頻度が高くなると血中濃度が高くなる傾向がみられた。

ダイゼイン、ゲニステイン、グリシテインの尿中濃度の平均は、対照に比較して症例で低かった。尿中濃度の最も低い4分位群に対する最も高い4分位群の子宮内膜症罹患の調整オッズ比は、ダイゼイン0.3 (95%信頼区間0.1~0.8)、ゲニステイン0.3 (95%信頼区間0.1~0.9)、グリシテイン0.9 (95%信頼区間0.3~2.5)、総イソフラボノイド0.4 (95%信頼区間0.1~1.0) であった。

(3-2) 子宮内膜症発症における個人差の要因に関する検討

(3-2-1) 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) 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。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。

(3-2-2) 子宮内膜症に関する内分泌攪乱物質と遺伝子多型の交互作用

内分泌攪乱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。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。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。

(4) 職域集団での横断面研究

(4-1) EDCの職業性暴露による成人男性の生殖系への影響に関する総説研究 (4-1-1) 男性生殖系がん

前立腺がんのリスクと農業または農薬散布従事の間に関連を認めるとする疫学研究は少なくないが、内分泌系の影響、さらにはEDCを機序として想定しているものはわずかである。Fleming, 1999は回顧的コホート研究で男性農薬散布従事者において前立腺がんの死亡リスクの上昇を認め、有機リン系農薬によるエストロゲン様作用、すなわちEDC的作用に起因すると考察した。生態学的な観察として世界的に認められる精巣がんの増加が、他の男性生殖系影響に関するトレンドと合わせ、共通の内分泌的機序に起因しているとするEDC仮説を提示している研究論文のほとんどは一般環境汚染との関連を述べており、職業暴露との関連について触れたものはわずかである。その一例はMoline, 2000であり、アトラジンやN,N-diethyl-m-toluamideの農薬、炭化水素化合物やポリ塩化ビニルがEDCを介した精巣がんの起因物質である可能性を示唆した。

(4-1-2) 男性内分泌系影響

重金属の職業性暴露に係る多くの疫学研究がある中、鉛によるEDC機序の可能性評価を企図して研究が実施されたが、男性生殖内分泌系影響を介さず精子能が悪化したと結論した。カドミウムは米国EPAによりEDCの一つに分類されているが、職業性暴露は考慮されていない(野生生物の知見を基にしている)。有機溶剤も職業疫学研究の重要なテーマを占めるが、Chia, 1996はトリクロロエチレンに暴露し、精子形成不全を認めた労働者で内分泌影響を調査した結果、TCE暴露量に応じて血清FSH, テストステロン, 性ホルモ

ン結合グロブリンが減じたこと、およびその機序として末梢性の内分泌機能の障害が想定されることを報告した。Hanaoka, 2002はビスフェノールAに暴露しているエポキシ・レジン吹き付け者を対象とした疫学調査で、LHやfree テストステロンは一定だったものの尿中BPAレベルに応じてFSHが低下することを見出し、BPAが男性性腺刺激ホルモンに影響する可能性を示した。

(4-1-3) 男性生殖機能

男性生殖機能の評価指標としては、精子濃度・精子無力症・精子奇形率等に関する精子能一般、生殖成功率、妊娠までの期間等がある。鉛暴露のある男性労働者でこれらの指標が悪化していることは多くの疫学研究が報告しているが、その機序として生殖臓器への直接作用、内分泌系を介する作用、両者の作用など、一定の結論には至っていない。有機溶剤暴露に関する疫学研究として、工業的に白色蛍光原料の中間産物として生じるスチルベン誘導体が、有害作用が既知のジエチルスチルベストロールと構造的類似性を有することから、労働者にエストロゲン様作用を及ぼす可能性のあることが報告されている(米国NIOSH, 1996)。近年、農薬による男性生殖系影響が懸念されているが、男性の生殖細胞への直接作用にとどまらず、内分泌かく乱等の、より繊細なメカニズムを介する可能性があるとの認識に基づいている。このため農薬の健康影響に関する最近の研究には精巣毒性のみならず内分泌かく乱の視点が導入されている。米国の農薬製造現場で1977年に

DBCP(1,2-dibromo-3-chloropropane)暴露事故が起き、男性労働者の精子能に重大な障害が起きたことは世界的に注目された。農薬取り扱い(製造・散布等)と男性生殖能の関連を評価した研究として

は、ネガティブ研究も少なくないが、WHOが精子能を評価するためのガイドラインを作成するなど、研究手法の標準化へ向けた動きにもつながっている。近年では、WHOガイドラインに基づく研究で、農薬取り扱い業務による男性生殖機能の影響が、むしろ途上国において顕在化しているとする報告が増えている。

(4-1-4) 次世代影響

Sharpe & Shakkeback, 1993は停留辜丸と尿道下裂を「男性における軽度の女性化兆候」として捉え、「男性の成長に対する内分泌かく乱や環境影響を評価する上で重要」な指標と位置づけている。多くの研究は生態学的観察に基づいて、世界各国で停留辜丸と尿道下裂が増加している現象をEDCとの関連において指摘しているが、疫学的に複数世代を対象に直接的評価を試みた研究は少ない。一例としては、中国で父親の農薬暴露と男児の停留辜丸リスクが関連するという最近の症例-対照研究がある。このほか、出生児の性比や出生児のその後の精巣がんに関する研究も散見されるが、初期的知見にとどまっている。

(4-2) EDCの男性内分泌系への影響に関する横断面研究

予備実験として、血中のホルモンレベルの日内変動を確認するために、同意を得たボランティア（研究担当者）2名について、8時から13時まで1時間ごとに採血を行い、血清中LH、FSH、フリーテストステロン、エストラジオールの変動を調べたところ、FSHは変動が少なく、その他には変動が認められた。本研究のデータの解釈に際して参考とする予定である。

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。

2. ヒト健康影響についての情報提供に関する研究

(1) 疫学知見の文献的検討

合計で106件の疫学原著論文が2001年1月1日から2004年10月31日の間に発表されていた（乳がん26、子宮内膜がん0、卵巣がん4、前立腺がん11、精巣がん2、甲状腺がん0、甲状腺機能2、尿道下裂4、停留精巣6、小児神経発達17、精子数27、子宮内膜症2）。また免疫機能についても2004年10月31日までに5件の疫学原著論文が発表されていた。日本人に関しては、甲状腺機能とPCB、小児神経発達と油症に関する報告のみであった。

2000年12月31日以前の文献も含めて、それぞれの疾患についてエビデンステーブルを作成した。これらの情報は、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する予定である（<http://epi.ncc.go.jp/>およびミラーサイトとして<http://www.epidemiology.jp>）。

概要は以下のようであった。

<1> 発がん影響

複数のコホート内症例対照研究の成績より、有機塩素系化合物（PCBや主な有機塩素系農薬）と乳がんとの関連がないことを支持する十分な知見がある。しかしながら、層別解析（閉経前か閉経後か、遺伝子多型など）で関連が強く出る可能性を示唆する報告があり、影響を受けやすいサブグループの存在が今後の検討課題である。

複数のコホート研究の成績より、DESの経口投与による20～30%程度の乳がんリスクの上昇と関連があることを支持する十分な知見がある。

その他の化学物質と乳がんとの関連については、疫学研究的成績は少なく、関連について言及するには知見が不十分である。

<2>甲状腺機能への影響

複数の横断面研究の成績からは、高濃度のPCB暴露において甲状腺機能の低下をもたらす可能性が示唆されているが、関連があることを支持するには、知見は不十分であり、より質の高い疫学研究による検証が必要である。

<3>器官形成への影響

尿道下裂、停留精巣との関連については、疫学研究的成績はほとんど存在せず、関連について言及するには知見が不十分である。

<4>小児神経発達への影響

有機塩素化合物に関するコホート研究の追跡結果では、出生前暴露と児の神経発達等との間には負の関連性が見られる報告が多いが、他の要因による影響や、暴露・神経発達双方の評価指標や評価時期などが多様であり、関連があることを支持するには知見は不十分である。さら

に、日本人におけるより質の高い疫学研究が必要である。

<5>生殖機能への影響

精子数低下、子宮内膜症との関連については、疫学研究的成績はほとんど存在せず、関連について言及するには知見が不十分である。

(2) 因果関係の判定規準を設定するための予備的検討

化学物質等の健康影響を検討した4件の代表的な報告書を対象に、因果関係の判定規準の概要を検討した。その結果、これらの判定規準には、次のような共通点があることが明らかになった。

<1>専門家の審査を経て出版された研究論文を、主な資料として採用している。

<2>因果関係が「ある」「ない」という二分法ではなく、「十分な知見がある」「限定的な知見がある」「不適切な知見がある」などの段階的な判定を採用している。

<3>疫学研究と動物実験の双方を利用するが、最終的な判定にあたっては、疫学研究的知見をより重視している。例えば、いずれの報告書でも、人集団を対象とする疫学研究で「十分な知見」が存在しない限り、動物実験の知見のみに基づいて、因果関係の存在を肯定する最高位の判定（国際がん研究機関におけるグループ1など）を適用することは、原則的にない。

<4>疫学研究的評価にあたり、偶然・バイアス・交絡という競合的解釈を排除し得ている程度によって、研究の質を判断している。すなわち、因果性以外の競合的解釈という「誤り」が研究からどれだけ排除されているかという反証主義的な立場から、

疫学研究の妥当性が判断されている。喫煙の健康影響に関する米国公衆衛生局長官報告のように、Hill流の判定規準を活用する場合であっても、それに先立って競合的解釈の吟味が行われている。

〈5〉研究の進展に合わせて、判定の見直しと更新が行われている。

D. 考察

有機塩素系化合物などの化学物質に焦点を当てたこれまでの乳がんの疫学研究は、PCBなどの有機塩素系化合物についての欧米諸国の症例対照研究が大部分で、わが国からの報告はない。コホート内症例対照研究は追跡開始時点での暴露情報を正確に評価できる優れた研究デザインであり、日本人の乳がん発生とこのような化学物質の関係を検証するうえで有益な情報をもたらすと考えられる。本コホート内症例対照研究の元となるコホート研究では、生活習慣や食習慣の詳細な情報、さらに植物エストロゲンの推定摂取量などの情報が把握されており、すでにデータベース化されている。また、腫瘍のホルモンレセプターの状況や罹患時の閉経状況を考慮した解析は、化学物質の影響の有無をさらに明確にすると考える。

乳がんの症例対照研究では、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。平成16年度内に症例が収集される予定である。これまでに行った基礎検討をもとにして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る。

子宮内膜症の横断面研究では、血清中のダイオキシン類、PCB、有機塩素系農薬類のレベルと子宮内膜症罹患との関係はみられなかった。むしろ、レベルが高い群ではリスクが下がる傾向がみられた。

これはダイオキシンの低濃度暴露が抗エストロゲン作用を示すという過去の報告と一致する所見であった。経口摂取されたイソフラボノイドの半減期は比較的短い、尿中のイソフラボノイド排泄量は習慣的な摂取を反映するという報告がある。本研究では尿中イソフラボノイドが高い群では子宮内膜症の罹患リスクが有意に低く、植物エストロゲンであるイソフラボノイドが子宮内膜症の予防要因となりうることが示唆された。なお、本研究は米国CDCでの研究と同じプロトコールで行われており、生活習慣や環境が異なる日米間の比較から、有機塩素系化合物などの化学物質の影響について有益な知見が得られることが期待できる。米国の研究結果が公表され次第、この点について検討する予定である。

遺伝子多型の存在が、薬物代謝酵素やレセプターの発現量・活性に影響を及ぼすことが知られている。子宮内膜症と遺伝子多型の関連性を調べたこれまでの研究では、ER α や GSTM などの遺伝子多型で子宮内膜症の発症リスクが異なることが報告されている。本研究では、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。

また、化学物質と遺伝子型との相互作用については、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。

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 の遺伝子多型がこのような物質のシグナル伝達機構や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、このような物質との関連の分子生物学的な機構については、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。

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。

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は、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報告書にまとめた。今年度は、報告書の刊行以後2004年10月末までの期間に出版された原著論文を検索し、疫学知見をまとめた。これらの情報を、インターネットを通して一般に公開することにより、内分泌かく乱化学物質のヒト健康影響に関する国民の理解を向上させることが期待される。今後の課題として、新たに報告される論文を同定し、データベースの更新を継続的に行うことが必要である。さらに、これらの疫学研究の知見を総括して、個別の化学物質の健康影響の有無と程度について、総括的な判定を示すことが重要である。また、今後、内分泌かく乱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際には、今回検討した諸外国の報告書に見られる国際

的な研究成果を踏まえて、因果関係の判定等を行うことが重要と思われる。

E. 結論

有機塩素系化合物などの化学物質の健康影響を検証するために、乳がんと男性内分泌系への影響をエンドポイントとした疫学研究、および文献レビューを前年度から継続的に遂行した。子宮内膜症の横断面研究では、有機塩素系化合物は罹患と関連がなく、尿中イソフラボノイドが高い群で罹患リスクが有意に低かった。またダイオキシン類暴露による影響をCYP1A1およびAhR 遺伝子多型が、ゲニステイン暴露による影響をERβ 遺伝子多型が修飾していることを観察した。

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, 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.

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.

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.

Hanaoka T, Takai O, Takahashi K, Tsugane S. Chip ligating human genomic DNA serves as storage material and template for polymerase chain reaction. *Biotechnol Lett* 2003;25:509-512.

Yamamoto S, Sobue T, Kobayashi M, Sasaki S, Tsugane S for the JPHC Study Group. Soy, isoflavones, and breast cancer risk in Japan. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:906-913.

Tsukino H, Kuroda Y, Nakao H, Imai H, Inatomi H, Koshi K, Osada Y, Kato T. E-cadherin gene polymorphism and risk of urothelial cancer. *Cancer Lett* 2003; 195: 53-58.

Tsuchiya M, Imai H, Nakao H, Kuroda Y,

Katoh T. Potential links between endocrine disrupting compounds and endometriosis. J UOEH 2003;25:307-316.

Munaka M, Koshi K, Kawamoto T, Takasawa S, Nagata N, Itoh H, Oda S, Katoh T Genetic polymorphisms of tobacco- and alcohol-related metabolizing enzymes and the risk of hepatocellular carcinoma, J Cancer Clin Oncol 2003; 129:355-360.

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.

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, Katoh 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.

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.

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

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.

月野浩昌, 黒田嘉紀, 中尾裕之, 今井博久, 加藤貴彦. 日本人における CYP1A2、ST1A3、NAT2 遺伝子多型と尿路上皮発がん感受性について. 第72回日本衛生学会総会, 2002. 3. 26, 三重.

月野浩昌, 蓮井良浩, 長田幸夫, 加藤貴彦, 中尾裕之. 日本人における CYP1A2, ST1A3, NAT2 遺伝子多型と尿路上皮発がん感受性について. 第90回日本泌尿器科学会総会, 2002. 4. 17, 東京.

丸山浩平, 太田博之, 中山秀喜, 田中剛, 依田聖, 竹山春子, 加藤貴彦, 松永是. 磁性細菌粒子を用いた自動DNA判別装置による骨粗鬆症マーカーTGF β -1遺伝子のSNP検出. 電気化学会秋季大会, 2002. 9.

加藤貴彦, 月野浩昌: ヒトフェノール硫酸転移酵素, アリルアミンN-アセチル転移酵素の遺伝子多型と尿路上皮発がん感受性. 第61回日本がん学会総会, 2002. 10. 1, 東京.

井之上浩一, 花岡知之, 岡田文雄, 伊藤里恵, 小林実夏, 月野浩昌, 津金昌一郎, 中澤裕之. 有機フッ素系化合物のヒトへの暴露状況. -日本人の地域・食事摂取と血液濃度の分析-. 第6回環境ホルモン学会研究発表会. 仙台. 2003. 12.

小林弥生, 早川享, 菅野さな枝, 崔星, 山本恵, 加藤貴彦, 平野靖史郎. ヒ素メチル化酵素Cyt19の遺伝子情報について. 日本薬学会. 大阪. 2003. 3.

深津孝英, 山田泰司, 広川佳史, 杉村芳樹, 渡辺昌俊, 加藤貴彦, 白石泰三, 矢谷隆一. ステロイドホルモン関連遺伝子多型と前立腺発がんリスク. 第14回前立腺がんワークショップ. 東京. 2003. 9.

渡辺昌俊, 深津孝英, 村田哲也, 矢谷隆一, 杉村芳樹, 加藤貴彦, 白石泰三. 日本におけるホルモン関連遺伝子多型と前立腺がんリスクの関連についての解析. 第62回日本がん学会. 名古屋. 2003. 9.

丸山浩平, 根本越男, 田中剛, 依田聖,

加藤貴彦, 竹山春子, 松永是: バイオナノ磁性粒子を用いた全血からのTGF- β 1遺伝子SNP検出システムの開発. 日本化学会第18回生体機能関連化学部会・第7回バイオテクノロジー部会合同シンポジウム. 熊本. 2003. 10.

土谷雅紀, 中尾裕之, 今井博久, 加藤貴彦. 内分泌攪乱物質の暴露量の評価について. 統計数理研究所 医学・看護学分野における統計解析研究会. 宮崎. 2003. 11.

花岡知之, 原邦夫, 川村則行. 職域における内分泌かく乱化学物質の暴露と健康影響に関する研究. 第76回日本産業衛生学会. 山口. 2003. 4.

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. 福岡. 2004. 9.

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暴露の評価. 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

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

発表者氏名	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 components in rural residents in Japan.	Science Total Environ	286	119-127	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 solvents.	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, Takahashi K, 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