

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

表 2 妊婦血液中PCB類測定結果(2002-2004年)

congeners	(pg/g)				
	平均値	存在比	標準偏差	最小値	最大値
245-TrCB(#29)	0.04	0.0%	0.07	ND	0.42
244'-TrCB(#28)	4.43	1.0%	2.40	ND	17.51
344'-TrCB(#37)	1.55	0.4%	5.28	ND	59.58
22' 55' -TeCB(#52)	2.61	0.6%	2.08	ND	12.89
22' 45' -TeCB(#49)	0.82	0.2%	0.50	ND	3.26
22' 44' -TeCB(#47)	1.42	0.3%	0.94	ND	5.61
22' 35' -TeCB(#44)	1.17	0.3%	0.71	ND	5.10
23' 4' 6'-TeCB(#71)	0.36	0.1%	0.33	ND	2.37
234' 5'-TeCB(#63)	0.20	0.0%	0.14	ND	1.24
244' 5'-TeCB(#74)	12.25	2.8%	7.09	2.39	46.79
23' 4' 5'-TeCB(#70)	0.58	0.1%	0.44	ND	4.24
23' 44' -TeCB(#66)	2.61	0.6%	1.57	0.22	7.99
233' 4' -/2344' TeCBs (#56/60)	1.05	0.2%	0.63	ND	3.44
33' 44' -TCB(#77)	0.05	0.0%	28.72	ND	3.43
344' 5'-TCB(#81)	0.02	0.0%	0.31	ND	0.07
22' 35' 6'-PeCB(#95)	1.59	0.4%	0.91	ND	6.11
22' 355' -PeCB(#92)	1.19	0.3%	0.91	ND	6.39
22' 455' -PeCB(#101)	2.81	0.6%	1.81	0.10	14.61
22' 44' 5'-PeCB(#99)	15.40	3.5%	8.45	2.73	47.42
234' 56'-PeCB(#117)	1.14	0.3%	0.72	ND	5.39
22' 345' -PeCB(#87)	1.15	0.3%	0.70	ND	7.68
22' 344' -PeCB(#85)	0.42	0.1%	0.34	ND	4.02
233' 4' 6'-PeCB(#110)	0.74	0.2%	0.63	ND	5.65
233' 4' 5'-PeCB(#107)	1.26	0.3%	0.92	0.14	6.22
2' 344' 5'-PeCB(#123)	0.41	0.1%	0.28	ND	2.43
23' 44' 5'-PeCB(#118)	20.09	4.6%	12.62	2.39	71.51
2344' 5'-PeCB(#114)	1.31	0.3%	0.85	0.21	4.61
233' 44' -PeCB(#105)	4.82	1.1%	3.13	0.41	16.65
33' 44' 5'-PenCB(#126)	0.15	0.0%	23.82	ND	1.14
22' 355' 6'-HxCB(#151)	1.63	0.4%	1.31	ND	12.25
22' 33' 56' -HxCB(#135)	0.66	0.2%	0.46	ND	3.18
22' 34' 56'-HxCB(#147)	0.50	0.1%	0.35	ND	2.74
22' 344' 6'-HxCB(#139)	0.96	0.2%	0.75	ND	5.53
22' 33' 56'-HxCB(#134)	0.04	0.0%	0.05	ND	0.42
233' 55' 6'-HxCB(#165)	4.19	1.0%	6.72	ND	31.32
22' 34' 55' -HxCB(#146)	8.33	1.9%	9.33	ND	64.16
22' 33' 46' -HxCB(#132)	0.38	0.1%	0.33	ND	1.94
22' 44' 55' -HxCB(#153)	86.74	19.8%	50.11	12.10	365.28
22' 3455' -HxCB(#141)	0.44	0.1%	0.39	ND	2.53
22' 344' 5'-HxCB(#137)	2.98	0.7%	1.54	0.61	10.47
22' 33' 45' -HxCB(#130)	18.95	4.3%	39.11	ND	365.28
233' 4' 5' 6'-HxCB(#164)	18.29	4.2%	11.59	2.86	86.87
22' 344' 5' -HxCB(#138)	48.07	11.0%	27.37	7.30	209.84
22' 33' 44' -HxCB(#128)	1.55	0.4%	1.41	0.08	17.68
23' 44' 55' -HxCB(#167)	2.65	0.6%	1.58	0.30	11.13
233' 44' 5'-HxCB(#156)	6.87	1.6%	4.06	1.09	25.90
233' 44' 5' -HxCB(#157)	1.59	0.4%	0.92	0.22	5.87
33' 44' 55' -HxCB(#169)	0.10	0.0%	14.15	ND	0.62
22' 33' 566' -HpCB(#179)	0.30	0.1%	0.27	ND	2.44
22' 33' 55' 6'-HpCB(#178)	5.74	1.3%	4.20	0.77	26.45
22' 344' 56'-HpCB(#182)	25.92	5.9%	19.59	3.02	136.70
22' 344' 5' 6'-HpCB(#183)	6.97	1.6%	5.12	0.68	41.57
22' 344' 56'-HpCB(#181)	0.10	0.0%	0.09	ND	0.61
22' 33' 4' 56'-HpCB(#177)	6.30	1.4%	4.59	0.59	33.45
22' 33' 455' -HpCB(#172)	3.19	0.7%	2.28	ND	14.39
22' 344' 55' -HpCB(#180)	59.98	13.7%	41.98	8.19	278.45
233' 44' 5' 6'-HpCB(#191)	0.71	0.2%	0.48	ND	2.83
22' 33' 44' 5'-HpCB(#170)	20.88	4.8%	14.13	3.10	90.85
233' 44' 55' -HpCB(#189)	0.86	0.2%	0.53	ND	3.80
22' 33' 55' 66' -OcCB(#202)	1.91	0.4%	1.32	0.26	8.50
22' 33' 45' 66' -OcCB(#200)	0.39	0.1%	0.30	ND	2.16
22' 33' 45** -OcCB(#201/198)	8.08	1.8%	5.40	0.92	43.24
22' 344' 55' 6'-OcCB(#203)	6.79	1.6%	4.35	ND	30.58
22' 33' 44' 56'-OcCB(#195)	1.62	0.4%	0.98	0.11	6.51
22' 33' 44' 55' -OcCB(#194)	6.75	1.5%	4.12	0.86	28.90
233' 44' 55' 6'-OcCB(#205)	0.31	0.1%	0.18	ND	1.08
22' 33' 455' 66' -NoCB(#208)	0.78	0.2%	0.55	0.05	4.27
22' 33' 44' 566' -NoCB(#207)	0.39	0.1%	0.22	ND	1.41
22' 33' 44' 55' 6'-NoCB(#206)	2.09	0.5%	1.27	0.18	9.28
22' 33' 44' 55' 66' -DeCB(#209)	1.76	0.4%	1.11	0.11	13.49
Total TrCBs	6.02	1.4%	5.73	ND	65.50
Total TeCBs	23.15	5.3%	10.42	2.76	96.43
Total PeCBs	52.50	12.0%	28.14	5.98	170.61
Total HxCBs	204.93	46.8%	120.35	27.65	1172.09
Total HpCBs	130.72	29.8%	91.56	16.97	621.64
Total OcCBs	25.86	5.9%	16.23	2.99	119.28
Total NoCBs	3.26	0.7%	1.98	0.29	14.29
DeCB	1.76	0.4%	1.11	0.11	13.49
Total PCBs	438.09	100.0%	248.58	71.31	2039.20

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

表 3 母乳中ダイオキシン類測定結果(2004年)

(pg/g lipid)

【Lipid Base】	全体 (n=60)				初産婦 n=30				経産婦 n=30			
	平均値	標準偏差	最小値	最大値	平均値	標準偏差	最小値	最大値	平均値	標準偏差	最小値	最大値
2, 3, 7, 8-TCDD	0.7	0.4	ND	2.8	0.7	0.5	ND	2.8	0.6	0.3	ND	1.5
1, 2, 3, 7, 8-PeCDD	2.8	1.3	ND	8.9	3.2	1.3	1.4	8.9	2.3	1.1	ND	4.7
1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDD	1.1	0.3	ND	3.2	1.1	0.4	ND	3.2	ND	-	ND	ND
1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDD	8.3	4.1	ND	25.3	9.8	4.1	4.3	25.3	6.9	3.6	ND	16.2
1, 2, 3, 7, 8, 9-HxCDD	1.2	0.5	ND	3.0	1.2	0.6	ND	3.0	1.2	0.4	ND	2.6
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDD	5.4	2.5	2.2	14.0	5.9	2.5	3.1	14.0	5.0	2.3	2.2	10.8
OCDD	37.9	19.7	8.2	105.7	40.1	18.2	15.3	105.7	35.6	21.1	8.2	85.5
2, 3, 7, 8-TCDF	0.5	0.2	ND	1.9	0.5	0.3	ND	1.9	0.5	0.2	ND	1.6
1, 2, 3, 7, 8-PeCDF	ND	-	ND	ND	ND	-	ND	ND	ND	-	ND	ND
2, 3, 4, 7, 8-PeCDF	4.7	2.6	ND	18.5	5.4	2.9	ND	18.5	4.1	-	ND	8.9
1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDF	1.1	0.4	ND	3.8	1.2	0.6	ND	3.8	ND	-	ND	ND
1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF	1.2	0.7	ND	5.5	1.4	0.9	ND	5.5	1.1	0.3	ND	2.2
2, 3, 4, 6, 7, 8-HxCDF	1.0	0.2	ND	2.5	1.0	0.3	ND	2.5	ND	-	ND	ND
1, 2, 3, 7, 8, 9-HxCDF	ND	-	ND	ND	ND	-	ND	ND	ND	-	ND	ND
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDF	1.2	0.7	ND	5.2	1.3	0.9	ND	5.2	ND	-	ND	ND
1, 2, 3, 4, 7, 8, 9-HpCDF	ND	-	ND	ND	ND	-	ND	ND	ND	-	ND	ND
OCDF	ND	-	ND	ND	ND	-	ND	ND	ND	-	ND	ND
344' 5'-TCB (#81)	ND	-	ND	ND	ND	-	ND	ND	ND	-	ND	ND
33' 44' -TCB (#77)	5.8	3.4	ND	29.0	ND	4.6	ND	29.0	5.4	1.5	ND	11.8
33' 44' 5'-PeCB (#126)	35.9	23.1	ND	155.6	38.7	26.4	17.1	155.6	33.0	19.1	ND	94.0
33' 44' 55' -HxCB (169)	17.9	10.3	ND	64.0	19.6	11.2	ND	64.0	16.2	9.3	ND	45.6
2' 344' 5'-PeCB (#123)	126.7	84.7	20.2	530.5	145.2	102.0	54.9	530.5	108.2	58.9	20.2	253.2
23' 44' 5'-PeCB (#118)	7582.4	4216.1	1439.6	29090.9	8075.0	4675.0	3950.7	29090.9	7089.7	3715.7	1439.6	17027.5
2344' 5'-PeCB (#114)	438.1	262.7	93.6	1708.1	480.1	290.0	199.2	1708.1	396.1	229.3	93.6	1156.3
233' 44' -PeCB (#105)	1822.9	1017.7	302.6	6952.2	1938.9	1130.0	971.8	6952.2	1706.8	895.7	302.6	4096.2
23' 44' 55' -HxCB (#167)	755.9	448.8	191.2	3184.0	801.2	507.0	316.5	3184.0	710.6	385.4	191.2	1942.6
233' 44' 5'-HxCB (#156)	2080.9	1221.9	419.1	7838.5	2209.0	1322.9	850.2	7838.5	1952.8	1119.6	419.1	5808.4
233' 44' 5' -HxCB (#157)	481.1	276.6	101.6	1857.6	515.1	306.2	215.1	1857.6	447.1	244.0	101.6	1241.4
233' 44' 55' -HpCB (#189)	191.9	109.0	46.8	670.6	197.6	116.4	69.2	670.6	186.2	102.8	46.8	515.9
Total PCDD	57.4	25.9	19.3	136.1	62.1	24.2	28.9	136.1	52.6	27.2	19.3	118.7
Total PCDF	14.7	3.9	ND	38.2	15.8	4.8	12.4	38.2	13.7	2.3	ND	19.4
Total Non-ortho PCBs	64.6	34.5	ND	253.5	69.5	40.2	34.9	253.5	59.6	27.6	ND	140.6
Total Mono-ortho PCBs	13479.8	7433.4	2762.4	51832.5	14362.1	8197.4	6746.1	51832.5	12597.6	6603.7	2762.4	32022.0
◆ 【WHO-98】 ◆												
PCDDs-TEQ	4.6	2.1	1.3	15.0	5.2	2.3	2.6	15.0	3.9	1.7	1.3	8.2
PCDFs-TEQ	2.9	1.4	0.7	10.7	3.2	1.6	1.9	10.7	2.5	1.0	0.7	5.0
Non-ortho PCBs-TEQ	3.8	2.4	0.6	16.2	4.1	2.7	1.9	16.2	3.5	2.0	0.6	9.8
Mono-ortho PCBs-TEQ	2.5	1.4	0.5	9.5	2.6	1.5	1.2	9.5	2.3	1.2	0.5	6.3
Total TEQ	13.7	6.9	3.2	51.4	15.2	7.8	8.6	51.4	12.3	5.6	3.2	26.2
年齢	31.2	5.45	21	47	30.1	5.02	21	40	32.2	5.75	21	47
脂肪含量 (%)	3.97	1.10	1.29	7.05	3.87	1.07	1.41	7.05	4.07	1.14	1.29	5.91
Total-TEQ rate												
PCDDs	33.4%				34.4%				32.1%			
PCDFs	21.1%				21.3%				20.7%			
Non-ortho PCBs	27.5%				26.8%				28.3%			
Mono-ortho PCBs	18.1%				17.4%				18.9%			
Total-TEQ	100%				100%				100%			

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

表 4 母乳中PCB類測定結果(2004年)

congeners	(pg/g)				
	平均値	存在比	標準偏差	最小値	最大値
245-TrCB(#29)	ND	0.0%	—	ND	ND
244'-TrCB(#28)	36.44	0.9%	16.66	4.48	77.45
344'-TrCB(#37)	0.02	0.0%	0.00	0.02	ND
22' 55' -TeCB(#52)	15.67	0.4%	15.22	0.02	82.36
22' 45' -TeCB(#49)	3.04	0.1%	1.63	0.61	7.10
22' 44' -TeCB(#47)	8.51	0.2%	4.67	1.08	26.38
22' 35' -TeCB(#44)	3.77	0.1%	2.17	0.02	9.02
23' 4' 6'-TeCB(#71)	1.39	0.0%	1.43	0.02	5.75
234' 5'-TeCB(#63)	2.32	0.1%	1.26	0.02	6.33
244' 5'-TeCB(#74)	156.41	3.8%	96.64	23.81	545.15
23' 4' 5'-TeCB(#70)	2.31	0.1%	1.89	0.02	9.64
23' 44' -TeCB(#66)	32.62	0.8%	18.14	5.24	103.00
233' 4' -/2344' TeCBs (#56/60)	12.19	0.3%	7.15	1.72	45.61
33' 44' -TCB(#77)	0.18	0.0%	0.10	0.15	0.79
344' 5'-TCB(#81)	0.15	0.0%	0.00	0.15	0.15
22' 35' 6'-PeCB(#95)	9.92	0.2%	5.86	0.35	25.14
22' 355' -PeCB(#92)	13.56	0.3%	8.33	2.12	35.43
22' 455' -PeCB(#101)	29.74	0.7%	17.19	3.94	68.50
22' 44' 5'-PeCB(#99)	179.50	4.4%	92.42	31.48	451.84
234' 56'-PeCB(#117)	11.30	0.3%	6.83	2.28	35.67
22' 345' -PeCB(#87)	8.91	0.2%	5.00	0.16	29.39
22' 344' -PeCB(#85)	3.97	0.1%	2.50	0.02	12.61
233' 4' 6'-PeCB(#110)	6.93	0.2%	4.14	0.39	21.00
233' 4' 5'-PeCB(#107)	14.97	0.4%	8.23	1.62	45.47
2' 344' 5'-PeCB(#123)	4.83	0.1%	3.12	0.57	20.84
23' 44' 5'-PeCB(#118)	289.14	7.1%	145.14	40.26	792.03
2344' 5'-PeCB(#114)	16.81	0.4%	9.69	2.63	46.51
233' 44' -PeCB(#105)	69.39	1.7%	34.55	10.58	189.28
33' 44' 5'-PenCB(#126)	1.36	0.0%	0.76	0.15	4.24
22' 355' 6'-HxCB(#151)	16.81	0.4%	9.86	2.50	42.53
22' 33' 56' -HxCB(#135)	7.00	0.2%	3.73	0.82	19.70
22' 34' 56'-HxCB(#147)	5.42	0.1%	2.98	0.02	12.13
22' 344' 6'-HxCB(#139)	10.79	0.3%	6.19	0.02	29.60
22' 33' 56'-HxCB(#134)	0.39	0.0%	0.52	0.02	2.10
233' 55' 6'-HxCB(#165)	ND	0.0%	—	ND	ND
22' 34' 55' -HxCB(#146)	142.46	3.5%	83.44	30.52	422.80
22' 33' 46' -HxCB(#132)	1.46	0.0%	2.63	0.02	11.37
22' 44' 55' -HxCB(#153)	971.23	23.8%	565.12	193.98	2969.67
22' 3455' -HxCB(#141)	4.61	0.1%	2.66	0.19	11.06
22' 344' 5'-HxCB(#137)	32.31	0.8%	18.39	6.22	91.89
22' 33' 45' -HxCB(#130)	32.62	0.8%	19.02	6.80	89.17
233' 4' 5' 6'-HxCB(#164)	161.05	3.9%	87.04	48.02	431.36
22' 344' 5' -HxCB(#138)	536.71	13.1%	281.32	137.09	1397.11
22' 33' 44' -HxCB(#128)	15.23	0.4%	8.30	3.21	46.62
23' 44' 55' -HxCB(#167)	28.79	0.7%	15.58	5.35	86.69
233' 44' 5'-HxCB(#156)	80.31	2.0%	47.55	13.46	236.71
233' 44' 5' -HxCB(#157)	18.51	0.5%	10.54	3.09	54.02
33' 44' 55' -HxCB(#169)	0.68	0.0%	0.46	0.15	2.72
22' 33' 566' -HpCB(#179)	2.80	0.1%	1.89	0.02	7.98
22' 33' 55' 6'-HpCB(#178)	50.96	1.2%	32.23	12.49	171.48
22' 344' 56'-HpCB(#182)	197.81	4.8%	122.33	42.99	631.57
22' 344' 5' 6'-HpCB(#183)	49.29	1.2%	27.39	12.06	141.27
22' 344' 56'-HpCB(#181)	0.39	0.0%	0.50	0.02	2.10
22' 33' 4' 56'-HpCB(#177)	49.16	1.2%	29.73	10.22	141.88
22' 33' 455' -HpCB(#172)	21.74	0.5%	13.32	4.10	66.98
22' 344' 55' -HpCB(#180)	395.91	9.7%	243.00	78.63	1353.92
233' 44' 5' 6'-HpCB(#191)	4.57	0.1%	2.64	0.86	13.26
22' 33' 44' 5'-HpCB(#170)	146.27	3.6%	88.65	29.63	475.69
233' 44' 55' -HpCB(#189)	7.35	0.2%	4.31	1.31	25.35
22' 33' 55' 66' -OcCB(#202)	12.67	0.3%	8.76	2.75	41.11
22' 33' 45' 66' -OcCB(#200)	1.98	0.0%	1.17	0.51	5.62
22' 33' 45** -OcCB(#201/198)	43.20	1.1%	29.15	9.79	133.52
22' 344' 55' 6'-OcCB(#203)	35.77	0.9%	22.54	8.47	107.44
22' 33' 44' 56'-OcCB(#195)	9.57	0.2%	5.82	2.75	31.13
22' 33' 44' 55' -OcCB(#194)	36.25	0.9%	23.20	9.92	117.88
233' 44' 55' 6'-OcCB(#205)	1.58	0.0%	0.95	0.34	5.15
22' 33' 455' 66' -NoCB(#208)	3.32	0.1%	2.87	0.02	18.75
22' 33' 44' 566' -NoCB(#207)	1.42	0.0%	0.97	0.02	5.19
22' 33' 44' 55' 6'-NoCB(#206)	7.92	0.2%	6.33	1.13	36.00
22' 33' 44' 55' 66' -DeCB(#209)	3.20	0.1%	2.74	0.68	17.32
Total TrCBs	36.47	0.9%	16.66	4.51	77.48
Total TeCBs	238.55	5.8%	130.49	47.24	739.65
Total PeCBs	660.33	16.2%	325.33	110.78	1743.75
Total HxCBs	2066.40	50.6%	1139.95	469.85	5840.98
Total HpCBs	926.24	22.7%	560.46	192.99	3027.83
Total OcCBs	141.03	3.5%	90.65	36.49	436.04
Total NoCBs	12.65	0.3%	9.91	2.50	59.94
DeCB	3.20	0.1%	2.74	0.68	17.32
Total PCBs	4084.87	100.0%	2206.80	867.60	11173.55

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

表 5 妊婦血液中ダイオキシン類測定結果(2005年)

【Lipid Base】	全体 (n=100)				初産婦 (n=50)				経産婦 (n=50)			
	平均値	標準偏差	最小値	最大値	平均値	標準偏差	最小値	最大値	平均値	標準偏差	最小値	最大値
2, 3, 7, 8-TCDD	0.8	0.43	ND	2.0	0.9	0.46	ND	2.0	0.7	0.37	ND	1.9
1, 2, 3, 7, 8-PeCDD	3.9	1.53	ND	7.8	4.4	1.66	ND	7.8	3.4	1.23	ND	6.2
1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDD	1.6	0.83	ND	4.2	1.8	0.87	ND	4.2	1.4	0.75	ND	3.5
1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDD	13.8	6.58	3.8	43.4	15.2	6.39	5.5	31.1	12.4	6.52	3.8	43.4
1, 2, 3, 7, 8, 9-HxCDD	2.3	1.38	ND	8.3	2.5	1.20	ND	5.3	2.1	1.52	ND	8.3
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDD	22.9	9.24	10.0	63.4	22.9	9.12	10.0	63.4	22.8	9.44	10.1	56.9
OCDD	411.4	206.50	173.5	1399.2	407.3	203.19	173.5	1391.8	415.5	211.73	177.6	1399.2
2, 3, 7, 8-TCDF	0.6	0.22	ND	1.5	0.6	0.23	ND	1.3	0.6	0.21	ND	1.5
1, 2, 3, 7, 8-PeCDF	0.6	0.52	ND	4.6	0.5	0.17	ND	1.4	0.6	0.71	ND	4.6
2, 3, 4, 7, 8-PeCDF	5.2	2.06	ND	10.3	5.8	2.07	ND	10.3	4.6	1.88	ND	10.0
1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDF	1.8	0.89	ND	3.8	2.0	0.93	ND	3.8	1.6	0.81	ND	3.8
1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF	2.2	1.07	ND	5.4	2.5	1.10	ND	5.4	1.9	0.96	ND	4.1
2, 3, 4, 6, 7, 8-HxCDF	ND	—	ND	ND	ND	—	ND	ND	ND	—	ND	ND
1, 2, 3, 7, 8, 9-HxCDF	ND	—	ND	ND	ND	—	ND	ND	ND	—	ND	ND
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDF	2.3	1.73	ND	12.5	2.5	2.06	ND	12.5	2.1	1.29	ND	6.4
1, 2, 3, 4, 7, 8, 9-HpCDF	ND	—	ND	ND	ND	—	ND	ND	ND	—	ND	ND
OCDF	ND	—	ND	ND	ND	—	ND	ND	ND	—	ND	ND
344' 5'-TCB (#81)	ND	—	ND	ND	ND	—	ND	ND	ND	—	ND	ND
33' 4' 4' -TCB (#77)	8.2	3.92	ND	21.3	8.6	4.34	ND	21.3	7.8	3.44	ND	14.3
33' 44' 5'-PenCB (#126)	32.8	26.10	ND	218.8	35.4	30.09	10.8	218.8	30.2	21.37	ND	132.7
33' 44' 55' -HxCB (169)	19.9	8.19	ND	43.0	21.8	8.82	ND	43.0	18.0	7.13	ND	38.5
◆ 【WHO-98】 ◆												
PCDDs-TEQ	6.8	2.6	1.8	13.3	7.5	2.8	3.3	13.3	6.0	2.2	1.8	13.3
PCDFs-TEQ	3.3	1.2	0.7	6.4	3.7	1.2	1.5	6.4	3.0	1.1	0.7	6.0
Non-ortho PCBs-TEQ	3.5	2.7	0.6	22.3	3.8	3.1	1.2	22.3	3.2	2.2	0.6	13.6
Total TEQ	13.6	5.7	3.1	42.0	15.0	6.3	6.1	42.0	12.2	4.7	3.1	26.7
年齢	30.7	4.51	21.0	42.0	29.8	4.5	21.0	39.0	31.6	4.4	22.0	42.0
脂肪含量 (%)	0.44	0.09	0.28	0.69	0.42	0.08	0.28	0.60	0.46	0.09	0.30	0.69
Total-TEQ rate												
PCDDs	49.8%				50.2%				49.3%			
PCDFs	24.5%				24.6%				24.4%			
Non-ortho PCBs	25.7%				25.1%				26.3%			
Total-TEQ	100%				100%				100%			

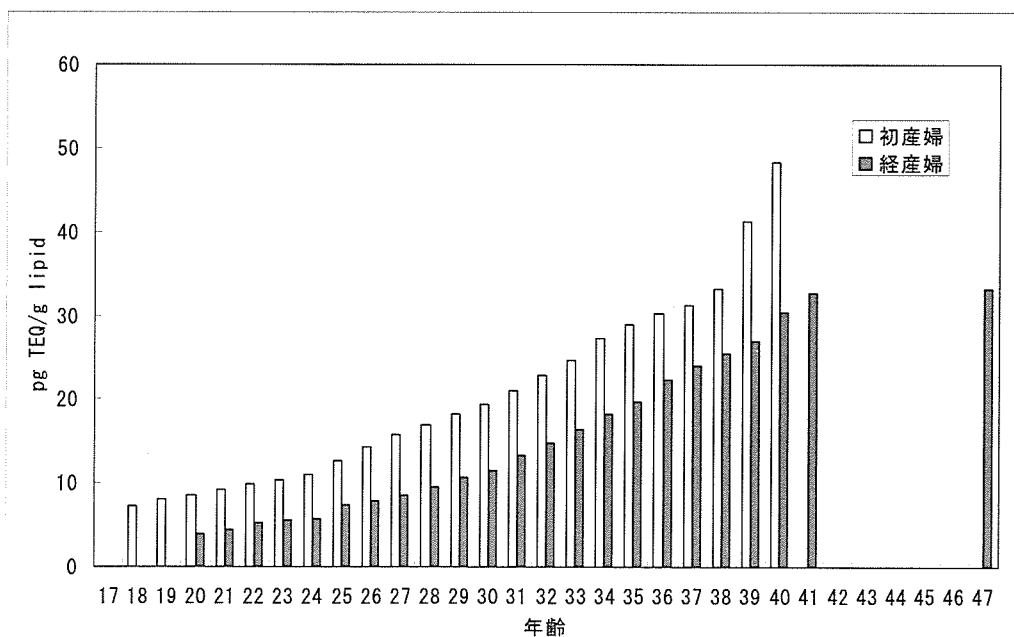


図1 初産婦、経産婦の年齢別平均の総TEQ濃度

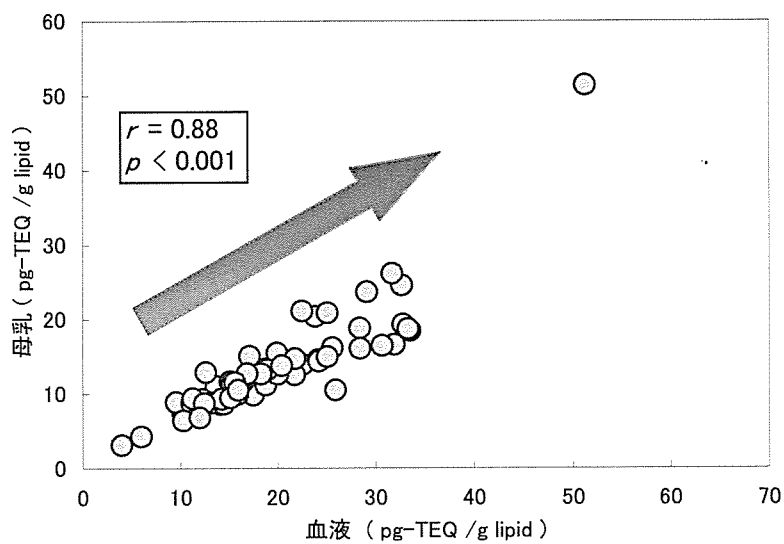


図2 血液-母乳ダイオキシン類濃度の関係

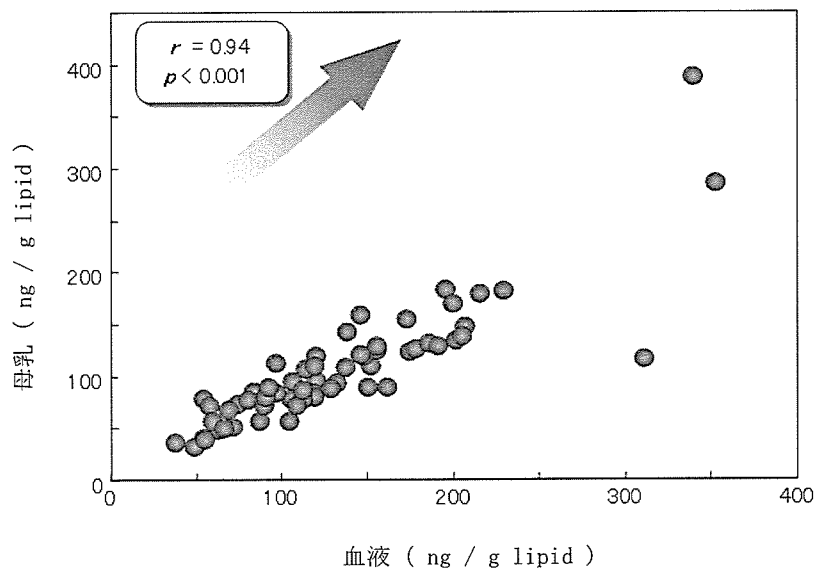


図3 血液-母乳総PCB類濃度の関係

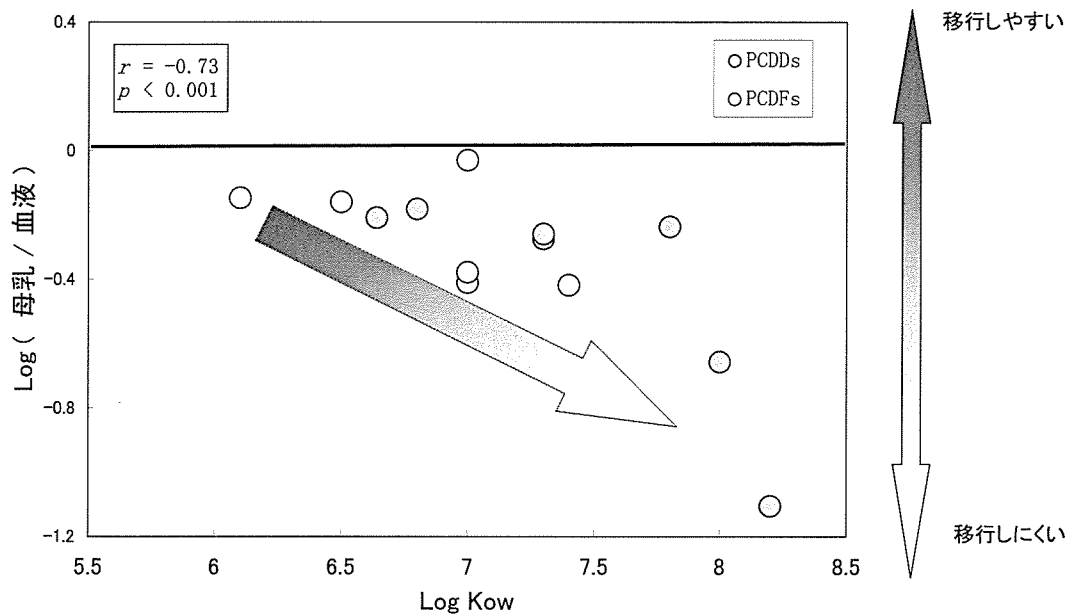


図4 母乳と血液中のPCDDs、PCDFs異性体濃度比とKowの関係

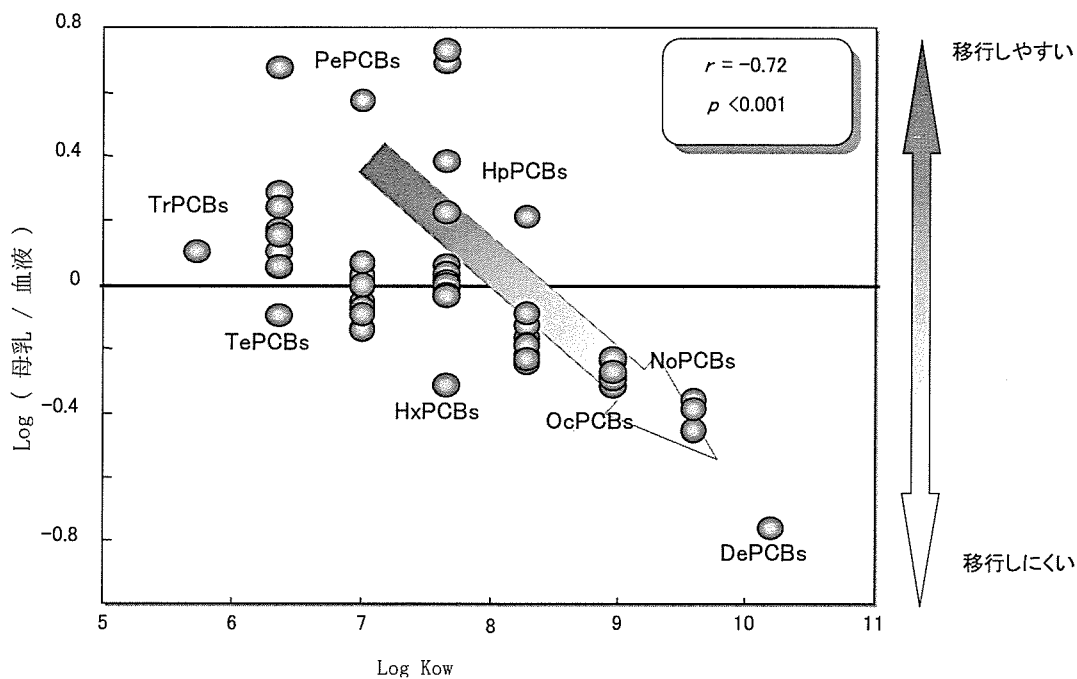


図5. 母乳と血液中のPCB異性体濃度比とKowの関係

尿道下裂症例の内分泌学的予後に関する研究

分担研究者 野々村 克也 北海道大学大学院医学研究科外科治療学分野
腎泌尿器外科学分野 教授

研究要旨

目的：

尿道下裂症例の思春期以降の性腺の状態および内分泌環境を検査することにより、内分泌学的予後を検討した。

対象および方法：

尿道下裂既往のある15歳以上の30症例を対象とし、内分泌学的評価(LH, FSH, テストステロン)および精巣容積の測定を行い、尿道下裂の程度と思春期の内分泌環境、さらに精巣容積との関係を検討した。

結果：

対象症例の年齢は15.1～39.1歳（平均19.4歳）で、尿道下裂の程度は遠位型8例、近位型18例、不明4例であった。尿道下裂の程度と内分泌の関係では、遠位型尿道下裂8例中2例（低LH1例、低テストステロン2例 重複あり）、近位型18例中9例（低LH1例/高LH6例、低FSH1例/高FSH6例、低テストステロン5例 重複あり）に異常を認め、尿道下裂の程度が高度となるほど内分泌異常の頻度が増加していた。

精巣サイズと尿道下裂の程度の関係では、精巣サイズは10ml未満が9例、10～15mlが3例、15ml以上が18例であり、遠位型尿道下裂8例中7例(88%)が15ml以上であったのに対し、近位型尿道下裂18例では9例(50%)が15ml以上であったものの7例(39%)が10ml未満であった。

精巣サイズと内分泌の関係では精巣サイズが10ml未満であった9例中7例(78%)で高LH, 8例(89%)で高FSHを呈した反面、精巣サイズが10ml以上で高LH/高FSHを呈した症例は認めず、精巣サイズと高gonadotrophin状態には明らかな相関が認められた。また、精巣サイズが10ml未満であった9例中4例(44%)、10～15mlであった3例中1例(33%)、15ml以上の18例中3例(17%)で低テストステロンを認め、精巣サイズが大きくなるとともに低テストステロンを呈する症例の割合が減少していた。

結語：

尿道下裂症例の思春期以後の内分泌学的検討では、尿道下裂が高度であるほど高頻度に内分泌異常が認められた。また、精巣サイズとgonadotrophinとの強い相関が見られた。

研究協力者 守屋仁彦

北海道大学大学院医学研究科
外科治療学分野腎泌尿器外科
科学分野
助手

にどのように顕在化し、いかなる影響を与えているのかといった長期的な内分泌環境についてはごくわずかな報告が散見されるのみである。今回の検討では、思春期以降の性腺の状態および内分泌環境を検査することにより、尿道下裂症例の内分泌学的予後を検討した。

A. 研究目的

尿道下裂の発生にはさまざまな要因が関与しているが、そのひとつに胎児期の器官形成時期における内分泌異常の関与がある。しかしながら、胎児期の異常が思春期以降

B. 研究方法

北海道大学病院泌尿器科にて経過観察中の尿道下裂既往のある症例のうち、15歳以

上で二次性徴を迎え、評価可能であった30症例を対象とした。

評価は内分泌学的評価(LH, FSH, テストステロン)およびオルキオメーターを用いての精巣容積の測定を行い、尿道下裂の程度と思春期の内分泌環境、さらに精巣容積との関係を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究の結果や個人識別情報は厳重に管理・保管し、研究成果を公表に際しては、個人名を公表したり、個人を特定できる形にはせず、患者のプライバシーは厳重に保護されている。

C. 研究結果

1. 患者背景

対象症例の年齢は15.1～39.1歳(平均19.4歳)で、尿道下裂の程度は遠位型8例、近位型18例、不明4例であった。思春期以降の内分泌環境に影響を与えられ陰嚢内容異常は、停留精巣4例、vanishing testis1例、精索捻転1例であった。

2. 尿道下裂の程度と内分泌の関係

遠位型尿道下裂8例中、低LHを1例、低テストステロンを2例に認めた。近位型18例では、低LH1例・高LH6例、低FSH1例・高FSH6例、低テストステロンを5例に認め、尿道下裂の程度が不明な4例では高LH1例・高FSH2例・低テストステロンを1例に認めた(図1a、1b、1c)。

3. 精巣サイズと尿道下裂の程度の関係

精巣サイズは両側精巣が認められる症例では大きい側のサイズを用いた。精巣サイズは10ml未満が9例(近位型7例、不明2例)、10～15mlが3例(遠位型1例、近位型2例)、15ml以上が18例(遠位型7例、近位型9例、不明2例)であった。

思春期以後の正常精巣サイズは15ml以上といわれているが、遠位型尿道下裂8例中7例(88%)が15ml以上であったのに対し、近位型尿道下裂18例では9例(50%)が15ml以上であったものの7例(39%)が10ml未満

であった。

4. 精巣サイズと内分泌の関係

精巣サイズが10ml未満であった9例中7例(78%)で高LH,8例(89%)で高FSHを呈した反面、精巣サイズが10ml以上で高LH/高FSHを呈した症例は認めず、精巣サイズと高gonadotrophin状態には明らかな相関が認められた。また、低LHを呈した症例は10～15mlであった3例中1例(33%)、15ml以上の18例中1例(6%)、低FSHは5ml以上の18例中1例(6%)で認めるのみであった。

他方、高テストステロン値を示した症例は認められず、精巣サイズが10ml未満であった9例中4例(44%)、10～15mlであった3例中1例(33%)、15ml以上の18例中3例(17%)で低テストステロンを認め、精巣サイズが大きくなるとともに低テストステロンを呈する症例の割合が減少していた(図2a、2b、2c)。

D. 考察

尿道下裂の原因は十分に判明していないもののこれまでの報告から妊娠早期の内分泌学的異常が一因となっていることが知られている。思春期以前に行われた内分泌学的検索では、hCG負荷試験でのテストステロンの低反応やLH-RH負荷試験によるFSHの異常反応などからLeydig細胞や精細管の機能異常といった内因性の性腺機能異常が示唆される報告が見られるものの、実際に性ホルモンが活性化する思春期以降の内分泌学的検索の報告はごくわずかである。

今回の思春期以降の内分泌学的検討では、遠位型尿道下裂症例では近位型の症例に比較して内分泌異常を呈する頻度が低く、精巣の発育も良好なこと、尿道下裂の程度が高度になるにつれて内分泌学的異常の頻度が高くなること、精巣サイズが小さいと高gonadotrophinを呈しやすいことが明らかとなった。これらの結果は、内因性の内分泌異常が一部の尿道下裂発生に関与していることを強く示唆しており、従来の報告と矛盾しない。しかしながら近位型尿道下裂であっても内分泌学的スクリーニングにおい

ては明らかな異常を認めない症例が存在していたことから、一部の症例では単に内因性の内分泌異常だけではなく内分泌かく乱物質や妊娠中の女性ホルモン剤の投与などの外因性の内分泌学的影響や内分泌とは別の原因に起因している可能性が考えられる。このことは従来より指摘されている尿道下裂の発生原因の多様性を示していると考えられ、非常に興味深い。

さらに、精巣サイズが内分泌学的異常を反映していることは現在思春期以前の尿道下裂症例をフォローしてゆく上で非常に重要な所見である。すなわち、思春期以前に侵襲的な内分泌学的検査を行わなくとも定期的な精巣サイズの測定により内分泌学的異常をスクリーニングできる可能性があり、より簡便に重要な情報を与えてくれる可能性がある。

精巣の発育が不良である症例や内分泌学的異常を呈する症例では、将来的に妊孕性が問題となってくることは想像に難くない。尿道下裂の長期的予後は不明な点が多く、今後も長期的なフォローアップが必要となってくるであろう。

E. 結論

尿道下裂症例の思春期以後の内分泌学的検討では、尿道下裂が高度であるほど高頻度に内分泌異常が認められた。また、精巣サイズと gonadotrophin との強い相関が見られた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Moriya K, Kakizaki H, Tanaka H, Furuno T, Higashiyama H, Sano H, Kitta T and Katsuya Nonomura Long-term cosmetic and sexual outcome of hypospadias surgery: Norm-related study in adolescent. J Urol, 176: 1889-1992, 2006
2. Moriya K, Kakizaki H, Tanaka H, Furuno T, Higashiyama H, Sano H, Kitta T and Katsuya Nonomura. Long-term patient-reported outcome of urinary symptoms after hypospadias surgery: Norm-related study in adolescent. J Urol, in press.
3. 守屋仁彦、田中 博、三井貴彦、野々村克也 内分泌症候群(第2版) II -その他の内分泌疾患を含めて- VII性分化、発育 その他 尿道下裂と類縁疾患. 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.2 610-613, 2006

2. 学会発表

1. 第15回日本小児泌尿器科学会総会 2005.07.20-22 新潟
尿道下裂修復術の長期排尿予後 -質問表を用いた症例対照研究-
守屋仁彦 古野剛史 橘田岳也 佐野洋 東山寛 三井貴彦 田中博 柿崎秀宏 野々村克也
2. The 8th meeting of Asia Pasific Association of Pediatric Urologist 2006.09.01-03 Singapore
Long-term patient-reported outcome of urinary symptoms after hypospadias surgery: Norm-related study in adolescent.
Moriya K, Kakizaki H, Tanaka H, Mitsui H, Furuno T, Kitta T, Higashiyama H, Sano H, Nonomura K.
3. 2006 National Conference and Exhibition American Academy of Pediatrics section on Urology 2006.10.07-10 Atlanta
Long-term patient-reported outcome of urinary symptoms after hypospadias surgery: Norm-related study in adolescent.
Moriya K, Kakizaki H, Tanaka H, Mitsui H, Furuno T, Kitta T, Higashiyama H, Sano H, Nonomura K.

4. 28th Congress of the SIU 2006. 11. 12- 16
Cape Town, South Africa
Long-term patient-reported outcome of
urinary symptoms after hypospadias surgery:
Norm-related study in adolescent.
Moriya K, Kakizaki H, Tanaka H, Mitsui H,
Furuno T, Kitta T, Higashiyama H, Sano H,
Nonomura K.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を
含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

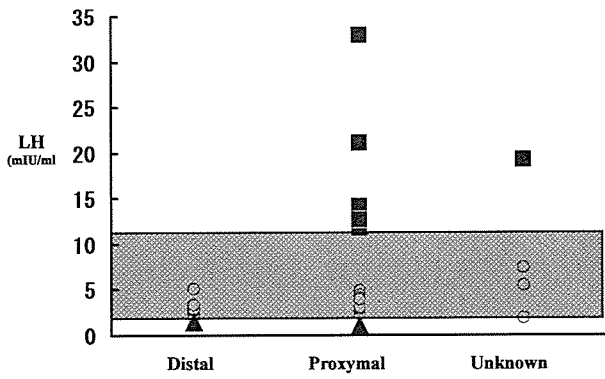


図 1a：尿道下裂の程度と LH の関係
■：高 LH ▲：低 LH

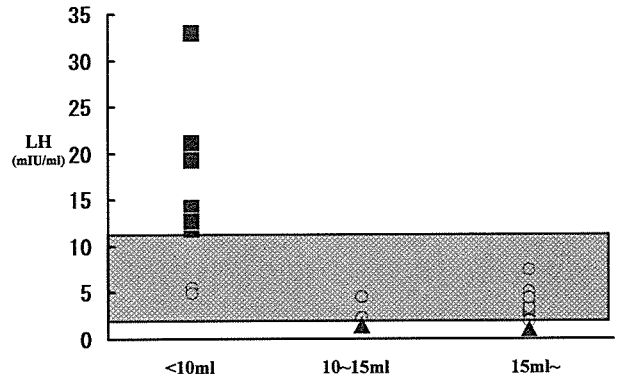


図 2a：精巣サイズと LH の関係
■：高 LH ▲：低 LH

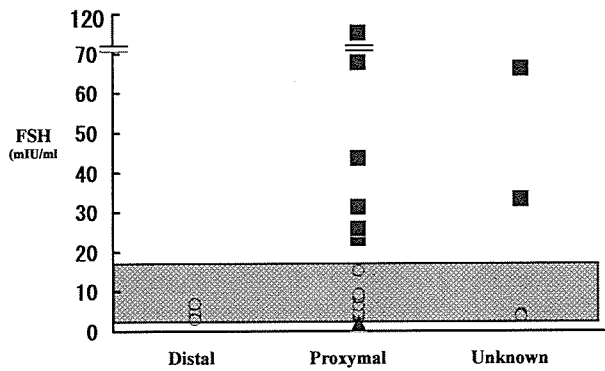


図 1b：尿道下裂の程度と FSH の関係
■：高 FSH ▲：低 FSH

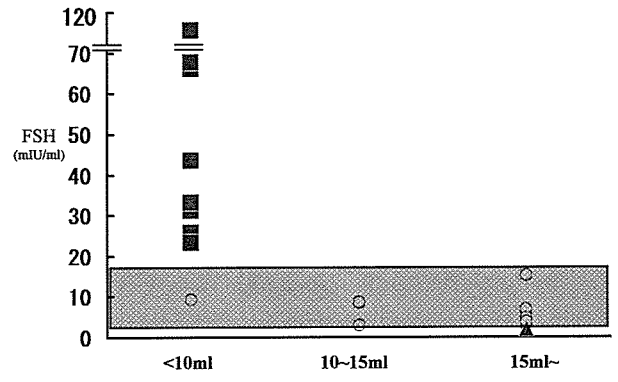


図 2b：精巣サイズと FSH の関係
■：高 FSH ▲：低 FSH

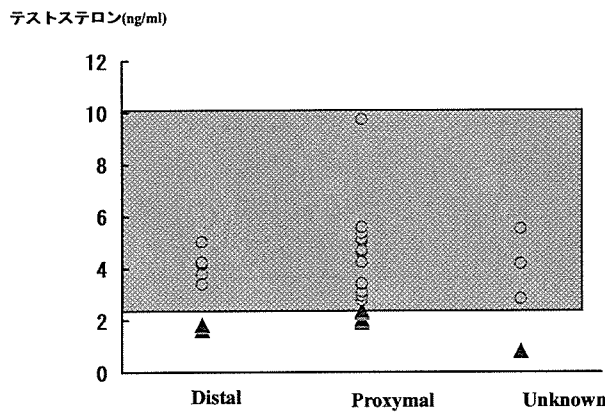


図 1c：尿道下裂の程度とテストステロンの関係
▲：低テストステロン

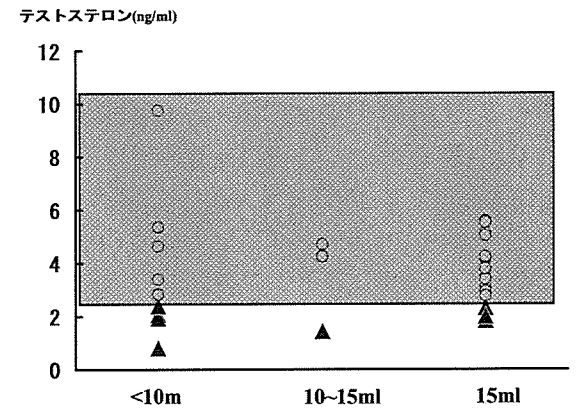


図 2c：精巣サイズとテストステロンの関係
▲：低テストステロン

バイオマーカーcytochrome P450に関する研究

分担研究者 藤田 正一 北海道大学大学院獣医学研究科 環境獣医科学講座
毒性学教室 教授

研究要旨

cytochrome P450 (P450、CYP) は細菌、植物から哺乳類まで多くの生物種に存在し、ステロイドホルモンやビタミン、エイコサノイドなどの生理活性物質の生合成・代謝を行うと同時に、医薬品や環境汚染物質など、多くの外来異物代謝も担っている一酸素添加酵素である。P450 には様々な分子種が存在し、哺乳類では数百に及ぶ分子種が報告されている。P450 はダイオキシン類や PCB、フタル酸エステルなどの外来異物によって発現が誘導される。従って、広範な P450 分子種の mRNA 発現量、蛋白量、酵素活性を測定することにより、鋭敏に外来化学物質が引き起こす初期の生体反応を検出できるだけでなく、PCB、DDT など比較的知られている物質以外の、未知の環境化学物質の影響も評価できる可能性がある。そこで、胎盤、母体血中の異物代謝酵素 P450 をバイオマーカーとして、環境汚染のヒトへの影響を評価することを本研究の目的とした。

今年度は、ラットにダイオキシンが結合する AhR (aryl hydrocarbon receptor) のリガンドを投与し、血液を採集後、マイクロアレイを用いて、対象群と比べて発現が変動する P450 分子種を同定した。さらに、人より採集したサンプルの中で、ダイオキシン類の分析を行った母体血サンプルについて、CYP1 ファミリー以外の P450 分子種の mRNA 発現量の定量を行い、その相関性について明らかにした。同時に、P450 の発現調節因子についても、測定を行った。

ラットを用いた実験では、CYP2C や CYP4F など、生理活性物質を代謝する P450 分子種が主に血液中に発現していることが分かった。外来化学物質の代謝的活性化を起こす P450 の発現は少なかったが、中でも CYP2A1 は、ラットの血液にも高レベルで発現しており、AhR リガンド (ベンゾピレン) へのラットの曝露によって血液中の発現が上昇した。

一方、ヒトにおける CYP2A サブファミリーである CYP2A6 はヒト血液でも CYP1A1 に比べて高レベルに発現していた。しかし、CYP2A6、および、同じくヒトのリンパ球で発現することが報告されている CYP1B1 mRNA レベルについて人の血液を用いて測定したところ、ダイオキシン類の蓄積量と相関は得られなかった。これらの分子種は、AhR 以外の転写調節因子の関与も報告されている。従って、CYP1A 以外の P450 分子種では、ダイオキシン類との相関は弱く、複合汚染の曝露について検討する必要があると考えられた。

研究協力者

石塚真由美

北海道大学大学院獣医学研究科
環境獣医科学講座 毒性学教室
助教授

A. 研究目的

cytochrome P450 (P450、CYP) は細菌、植物から哺乳類まで多くの生物種に存在し、ステロイドホルモンやビタミン、エイコサノイドなどの生理活性物質の生合成・代謝を行うと同時に、医薬品や環境汚染物質など、多くの外来異物代謝も担

っている一酸素添加酵素である。P450 には様々な分子種が存在し、哺乳類では数百に及ぶ分子種が報告されている。P450 の中でも、CYP1、CYP2、CYP3、CYP4 ファミリーは様々な外来異物によってその発現量が変動することが知られているが、それらのレギュレーターとして、AhR (aryl hydrocarbon receptor) や PXR (pregnane X receptor ; NR1I2) 、 CAR (constitutive androstane receptor ; NR1I3) 、 PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor) が知られている。これらの受容体群は、ダイオキシン類や PCB、DDT、フタル酸エステルなどのリガンドと結合あるいは活性化され、プロモーター領域に応答配列を持つ異物代謝酵素を誘導する。従って、広範な P450 分子種の mRNA 発現量、蛋白量、酵素活性を測定することにより、鋭敏に外来化学物質が引き起こす初期の生体反応を検出できるだけでなく、PCB、DDT など比較的知られている物質以外の、未知の環境化学物質の影響も評価できる可能性がある。そこで、胎盤、母体血中の異物代謝酵素 P450 をバイオマーカーとして、環境汚染のヒトへの影響を評価することを本研究の目的とする。

昨年度は、新鮮なヒト血液サンプルにおいて、総和 TEQ と CYP1A 発現レベルに相関が見られた。しかし、CYP1A1 は血液における恒常的な発現レベルは低く、サンプルの状態によっては血液では発現が検出されないものもあった。そこで、今年度は、血液に恒常的に発現し、AhR リガンドで発現が変動する P450 分子種の探索を行った。さらに、ダイオキシン類の分析を行った母体血サンプルについて、これら P450 の発現を測定し、新規バイオマーカーの探索を行った。

B. 研究方法

1. ラット血液で変動する P450 分子種
Wistar ラット、7 週齢のオスにベンゾピレンを 20mg/kg を 3 日間連続で経口投与した。4 日目にと殺し、ラットの血液を採集して、Isogen (日本ジーン) を用いて total RNA を抽出し、血中の各 P450 分子種の mRNA 発現レベルの変動を、cDNA アレイ (クロンテック) を用いて調べた。

2. CYP2A6 の発現調節

CYP2A6 の上流域を in silico でサーチし、その転写に関与する因子を調べた。また、ヒト肝癌由来細胞 HepG2 に AhR リガンドであるベンゾピレンを曝露し、24 時間後の CYP2A6mRNA レベルの変動を real-time RT-PCR (ABI : Applied Biosystem, Inc.) によって調べた。Internal standard として GAPDHmRNA を用いた。

3. 母体血に発現する薬物代謝酵素関連遺伝子とダイオキシン類

札幌市内病院より妊婦の母体血を採集した。母体血は液体窒素によって凍結し、分析まで -80℃ にて保存した。TotalRNA は TriReagent (Sigma-Aldrich) を用いて抽出した。) および TaqMan Probe (ABI) を用いて、real-time RT-PCR によって P450 やその発現調節因子の mRNA 発現レベルを測定した。Internal standard として GAPDHmRNA を用いた。

ポリ塩素化ジベンゾダイオキシン (PCDD: polychlorinated dibenzo-p-dioxins) 、ポリ塩素化ジベンゾフラン (PCDF: polychlorinated dibenzofurans) 、コプラナー PCB (cp-PCB : coplanar polychlorinated bi-phenyls) のダイオキシン類は、福岡県保健環境研究所によって測定された。

（倫理面への配慮）

遺伝子解析に関する本研究は、北海道大学大学院医学研究科倫理委員会および遺伝子解析審査小委員会に従って実施し、インフォームドコンセントは「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言に基づいて行った。

C. 研究結果

1. ラット血液で変動する P 450 分子種

ラットの血液を用いて 27 種類の P 450 分子種の発現の有無や、AhR リガンド投与による発現量の変動を解析した。ラットの血液に発現していた P 450 mRNA は CYP19、CYP2C7、CYP4A3、CYP4A8、CYP2C22、CYP4A1、CYP4F5、CYP4F6、CYP2A1 であった（表 1）。この中で、mRNA レベルが上昇したのは CYP19、CYP4A8、CYP2A1 であった。

CYP19 および CYP4 ファミリーは、環境化学物質以外の生理的要因（エストロゲンなどの性ホルモンや脂肪酸）によって、その発現が調節を受けることが報告されている。そこで、今回は、外来化学物質の代謝を行っている CYP2A サブファミリーに注目した。

表 1 ラット血液に発現する P450 と AhR リガンド曝露による発現変動

CYP 分子種	コントロール群に対する発現比
CYP2C7	0.01
CYP4A3	1.01
CYP4A8	1.43
CYP2C22	0.71
CYP19	2.20
CYP4A1	0.33
CYP4F5	0.10
CYP4F6	0.46
CP2A1	1.57
CYP2C7	0.01

2. ヒトの CYP2A6 発現調節

CYP2A サブファミリーはげっ歯類では、上流域に XRE (Xenobiotic response element) を持ち、AhR リガンドでその発現が誘導を受けることが報告されている。しかし、人における CYP2A6 の発現調節はあまり報告が無く、AhR によって調節を受けているかどうか不明である。そこで、まず、ヒト CYP2A6 の上流域を in silico で検索したところ、10K 上流に XRE のコンセンサス配列 CACGC が存在した。エンハンサー配列は TATA 配列の 50K 上流まで機能するとの報告もある。

そこで、ヒト肝癌由来 HepG2 細胞に AhR リガンドの 1 つベンゾピレンを曝露したところで、CYP2A6 の mRNA レベルが上昇した（図 1）。

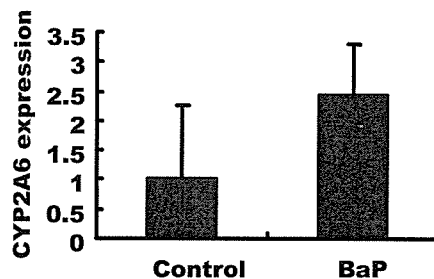


図 1 ベンゾピレンに曝露した HepG2 の CYP2A6 mRNA の発現変動

3. 母体血に発現する CYP2A6 とダイオキシン類

ヒト CYP2A6 が AhR リガンドによって発現誘導を受けることが明らかとなった。そこで、次に、AhR リガンドで発現が誘導される CYP2A6 について、その発現量と、血液のダイオキシン類との相関を調べた。ダイオキシン類は、PCDD、PCDF、coplanar-PCB を TEQ (Toxic Equivalent : 毒性等価量) 値に換算し、その総和を求めた。妊婦 40 人の血液に発現する P 450

分子種 CYP2A6 mRNA 発現レベルと TEQ 値を示す（図 2）。

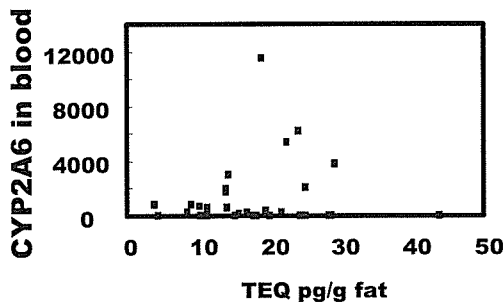


図 2 ヒト血液の CYP2A6 mRNA 発現と TEQ 値

ダイオキシン類と CYP2A6 の発現量との間に有意な相関は得られなかった。さらに、AhR の mRNA の発現レベルを測定し、CYP2A6 との相関を調べたところ、有意な相関は得られなかった。

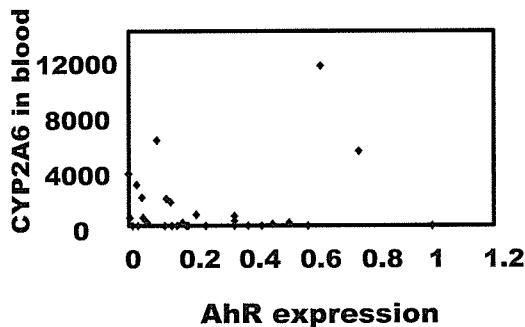


図 3 ヒト血液の AhR mRNA と CYP2A6 mRNA の発現

4. ヒト血液に発現するその他の P450

培養リンパ球では、ダイオキシン類の曝露によって CYP1B1 の発現が上昇することが報告されている。そこで、ダイオキシン類の測定を行った母体血サンプルを用いて CYP1B1 の発現量を測定した。図には示さないが、AhR の発現量と CYP1B1 の発現量との間に、有意な相関は得られなかった。

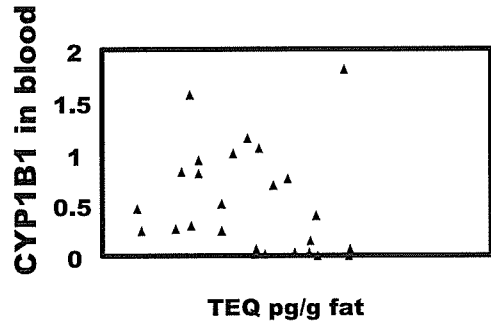


図 4 ヒト血液の CYP1B1 mRNA 発現と TEQ 値

また、CYP1A1 以外に、ダイオキシン類で誘導が報告されている DT ジアホラーゼ (NQO1) についても測定を行ったが、ヒトの血液では、発現が低く、全てのサンプルでは検出することが出来なかった。

P450 の発現調節因子として、AhR 以外に、外来化学物質を代謝する CYP2B および CYP3A のレギュレーターである CAR についても測定を行ったが、同様に、発現シグナルが弱く、検出することが出来なかった。

D. 考察

血液では、脂肪酸やステロイドホルモンなどの生理的基質を代謝する P450 分子種が主に発現しており、CYP2E1 や CYP3A、CYP1A など外来化学物質を代謝する P450 分子種の発現は少ないことが分かった。

一方、外来化学物質を代謝的に活性化する CYP2A は、ラットおよびヒトの血液でも発現していた。その発現量は CYP1A1 よりも多く、すべてのサンプルで検出することが出来た。また、ヒトリンパ球での発現が報告されている CYP1B1 について、ラットの血液サンプルでは発現は確認できなかったが、ヒトの母体血サンプルでは、CYP1A1 よりも高レベルでその発現が検出できた。しかし、CYP2A6 や CYP1B1 の mRNA は、CYP1A1 の mRNA に比べると、血液での発現とダイオキシン類との間の

相関は低かった。最近では、CYP2A6 は外来化学物質の受容体となっている PXR によってもその発現が調節されているとの報告があり、複合汚染の観点からは、他の環境化学物質との相関についても調べる必要があると考えられた。

E. 結論

血液では、他の P450 分子種に比べると CYP2A6 は比較的発現レベルが高かった。CYP2A6 および CYP1B1 は AhR によって発現制御を受けていることが我々の実験も含めて示唆されたが、CYP1A1 以外の P450 分子種では、mRNA の発現と血液に蓄積するダイオキシン類との間に、相関関係は得られなかった。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Ishizuka M, Nagai S, Sakamoto QK, Fujita S. Plasma pharmacokinetics and CYP3A12-dependent metabolism of c-kit inhibitor imatinib in dogs. *Xenobiotica*. (in press)

Kim HS, Ishizuka M, Kazusaka A, Fujita S. Di-(2-ethylhexyl) phthalate suppresses tamoxifen-induced apoptosis in GH3 pituitary cells. *Arch Toxicol*. (in press)

Ishizuka M, Okajima F, Tanikawa T, Min H, Tanaka KD, Sakamoto KQ, Fujita S. Elevated warfarin metabolism in warfarin-resistant roof rats (*Rattus rattus*) in Tokyo. *Drug Metab Dispos*. 35(1):62-6. (2007)

谷川力、石塚真由美、藤田正一、ワルファリン抵抗性と感受性クマネズミに対するジフェチアロン製剤の効力 衛生学会誌 57(4): 355-359 (2006)

Muzandu K, Ishizuka M, Sakamoto KQ, Shaban Z, El Bohi K, Kazusaka A, Fujita S. Effect of lycopene and beta-carotene on peroxynitrite-mediated cellular modifications. *Toxicol Appl Pharmacol*. 215(3):330-40. (2006)

Ishizuka M, Lee JJ, Masuda M, Akahori F, Kazusaka A, Fujita S. CYP2D-related metabolism in animals of the CYP2D superfamily - species differences. *Vet Res Commun*. 30:505-12. (2006)

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

Jinno A, Maruyama Y, Ishizuka M, Kazusaka A, Nakamura A, Fujita S. Induction of cytochrome P450-1A by the equine estrogen equilenin, a new endogenous aryl hydrocarbon receptor ligand. J Steroid Biochem Mol Biol. 98(1):48-55. (2006)

Sasaki S, Kondo T, Sata F, Saijo Y, Katoh S, Nakajima S, Ishizuka M, Fujita S, Kishi R. Maternal smoking during pregnancy and genetic polymorphisms in the Ah receptor, CYP1A1 and GSTM1 affect infant birth size in Japanese subjects. Mol Hum Reprod. 12(2):77-83. (2006)

2. 学会発表

神谷未知、高菅卓三、谷川力、石塚真由美、藤田正一 野生ドブネズミに蓄積する環境汚染物質と生体影響の解析 第33回日本トキシコロジー学会学術年会

関姫、岡島史絵、谷川力、石塚真由美、藤田正一 ワルファリン耐性クマネズミにおける耐性機構の解明 第33回日本トキシコロジー学会学術年会

Gihan Moustafa, Zein Ibrahim, Kentaro Q Sakamoto, Yoshiharu Hashimoto, Mayumi Ishizuka, Shoichi Fujita. Down regulation of male specific Cytochrome P450 by Profenofos. 第142回日本獣医学会

坂本健太郎 野外環境下における動物の行動生理学研究 第31回日本比較内分泌学会大会

酒井紀彰、坂本健太郎、石塚真由美、藤田正一 Dark Agouti ラットにおける CYP2D2 mRNA 低発現機序の解析 第127回 日本薬学会年会

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

ヒト無精子症原因候補遺伝子であるヒト FKBP6 遺伝子に関する研究

分担研究者 千石 一雄 旭川医科大学産婦人科学講座 教授

研究要旨

FKBP6 (FK506 binding protein 6) 遺伝子は prolyl isomerase/FK506 binding domain と tetratricopeptide protein-protein interaction domain を有する遺伝子ファミリーのひとつである。近年そのノックアウトマウスが報告され、homo-mutant のオスは成熟精子を全く有していなかった。詳細な解析の結果ノックアウトマウスのオスは減数分裂過程における異常により、濃縮した核をもつ特徴的な pachytene spermatocyte を有し、pachytene stage を超える細胞は全く観察されなかった。そこで我々はヒト FKBP6 遺伝子の変異とヒト無精子症の関与について解析した。組織学的に減数分裂停止に起因する無精子症と診断された患者 19 名においてヒト FKBP6 の全ての coding region において mutation 解析を施行した。ヒト FKBP6 はマウス同様精巣特異的に発現しており、新たな SNP(Y60X)をエクソン 3 において検出した。加えて、本研究において我々はヒト FKBP6 遺伝子とその精巣において genomic imprinting を受けている可能性を示唆する知見を得ることができた。

研究協力者

田熊 直之
旭川医科大学病院周産母子センター
助教授
宮本 敏伸
旭川医科大学産婦人科学講座
助手

A. 研究目的

ヒト無精子症の原因として以前より、Y 染色体上の部分的欠失ことに AZF 領域の欠失が報告されている。しかしながら、今日までこの領域においてヒト無精子症の原因遺伝子として同定されたのは、DAZ, RBMY 及び USP9Y のわずか 3 つにすぎない。世界的には今なお多くの研究者が無精子症原因遺伝子の検索を AZF 領域において行っているが、最後に同定された原因遺伝子は実に 8 年前までさかのぼる。加えて最近の知見ではヒト無精子症患者のうち、その Y 染色体に微小欠失を伴うものは 10% 以下であろうと推定されている。近年、我々はその遺伝子変異により無精子症を引き起こす新たな遺伝子ヒト SYCP3 を同定した (Miyamoto et al., Lancet 2003)。特筆すべき点はこの SYCP3 はヒト 12 番染色体上に位置

している点である。ヒト SYCP3 は AZF 領域以外で同定された最初の無精子症原因遺伝子である。加えて昨年我々は新たにヒト無精子症原因候補遺伝子であるヒト MEI1 遺伝子の同定に成功した (Sato et al., J Hum Genet 2006) 以上より、我々はヒト常染色体上にも多数の無精子症原因遺伝子が存在すると確信している。近年、Fkbp6 遺伝子のノックアウトマウスが報告され、homo-mutant のオスは成熟精子を全く有していなかった。詳細な解析の結果ノックアウトマウスのオスは減数分裂過程における異常により、濃縮した核をもつ特徴的な pachytene spermatocyte を有し、pachytene stage を超える細胞は全く観察されなかった。そこで我々はヒト FKBP6 遺伝子のヒト無精子症への関与を解析した。

B. 研究方法

1. ヒト FKBP6 の発現様式を解析するために、我々は Clontech 社のヒト成人 cDNA パネル (15 臓器) を鋳型として PCR 法を施行した。
2. 対象は組織学的に減数分裂停止による無精子症と診断された患者 19 名及び正常

コントロール 40 名である。本研究に参加したすべての患者及び正常コントロールは全て文章による同意を得た後に血液を採取し、DNA を抽出した。また本研究は大学の倫理委員会の承認後、開始された。全ての患者は染色体異常がないことまたその Y 染色体の微小欠失が存在しないことが確認されている。

3. ヒト FKBP6 の coding region である Exon1 から Exon8 までの隣接するイントロンにプライマーを各々設定し、PCR 法を施行し、ダイレクトシーケンス解析した。
4. 3 にて検出された single nucleotide polymorphism (SNP) において正常コントロール群でも同様に PCR 及びダイレクトシーケンス解析を施行した。
5. 検出された 2 つの SNP において genomic imprinting の有無を解析するために患者精巣及び正常精巣組織から各々 RNA を抽出し、RT-PCR 法を施行し、それぞれダイレクトシーケンス解析を施行した。

（倫理面への配慮）

本研究に参加したすべての患者及び正常コントロールは全て文章による同意を得た後に血液を採取し、DNA を抽出した。また本研究は大学の倫理委員会の承認後、開始された。

C. 研究結果

ヒト FKBP6 はマウス同様その精巣に特異的な発現パターンを呈した。また mutation 解析を施行したところ、患者 19 名中 4 名において Exon3 においてシトシンからグアニンへの変換をヘテロに認めた。このシトシンからグアニンへの変換により早期にストップコドンが出現し、コードされるアミノ酸は正常では 327 個であるが、わずか 60 個となり不完全な FK506 binding domain が形成される。そこで正常コントロールでも同様にシーケンス解析したところ、40 名中

4 名において同様なヘテロの配列を認めた。しかしながら、このグアニンが RNA レベルで発現し、不完全なアミノ酸をコードしているとは考えにくい。そこで、ヒト FKBP6 は genomic imprinting を受けているのではないかとの仮説のもとに解析を進めた。ヘテロを認めた患者 1 名のみ精巣からの RNA を得ることができ、解析したところ、RNA レベルで発現しているのはシトシンのみであった。また同様に解析した正常コントロール 4 名でも RNA レベルではシトシンのみが発現していた、さらに、Exon6 でヘテロを検出した多型部位での解析でも RNA レベルでは mono allelic な発現を呈した。

D. 考察

ヒト FKBP6 はマウス同様ヒト精巣特異的に発現していた。この結果はヒト FKBP6 がヒト精子形成に重要な役割を担うことを示唆するものである。Mutation 解析により、我々は Exon3 において新規の SNP を同定することができた。この SNP および Exon6 における SNP を用いた解析により、ヒト FKBP6 が mono allelic に発現していることが明らかになった。しかしながら、本研究においてはいずれの両親からも DNA を得ることが出来なかったため、どちらのアレルが発現しているのかは不明のままである。よって、本研究は、ヒト FKBP6 遺伝子が genomic imprinting を受けている可能性を示唆するものである。Imprinting 遺伝子は cluster を形成する傾向があるため、今後隣接する遺伝子の解析さらにはマウス Fkbp6 遺伝子の imprinting の有無の検討が望まれる。またヒト FKBP6 とヒト無精子症との関連は今回解析された患者数が 19 名であったため、今後更に解析数を増やした検討が必要と考えられる。

E. 結論

本研究により、ヒト FKBP6 遺伝子はその精巣において genomic imprinting を受けている可能性が示唆された。

F. 健康危険情報
特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Miyamoto T, Yu YS, Sato H, Hayashi H, Sakugawa N, Ishikawa M, Sengoku K. Mutational analysis of the human MBX gene in four Korean families demonstrating microphthalmia with congenital cataract. Turk J Pediatr (in press).
2. Miyamoto T, Sato H, Yogev L, Kleiman S, Namiki M, Koh E, Sakugawa N, Hayashi H, Ishikawa M, Lamb DJ, Sengoku K. Is a genetic defect in FKBP6 a common cause of azoospermia? Cell Mol Biol Lett 11: 567-569. 2006.
3. Sato H, Miyamoto T, Yogev L, Namiki M, Koh E, Hayashi H, Sasaki Y, Ishikawa M, Lamb DJ, Matsumoto N, Birk OS, Niikawa N, Sengoku K. Polymorphic alleles of the human MEI1 gene are associated with human azoospermia by meiotic arrest. J Hum Genet 51: 533-540. 2006.
4. Sasaki Y, Miyamoto T, Hidaka Y, Sato H, Takuma N, Sengoku K, Sugimori H, Inaoka T, Aburano T. Three-dimensional magnetic resonance imaging after ultrasonography for assessment of fetal gastroschisis. Magn Reson Imaging 24: 201-203. 2006.

2. 学会発表

1. 宮本敏伸, 佐藤恒, 佐久川直子, 堀川道晴, 千石一雄: ヒト無精子症原因候補遺伝子であるヒトFKBP6の解析 (第58回日本産科婦人科学会, 高得点演題口演), 横浜, 2006年
2. 宮本敏伸: ヒト精子形成遺伝子 (第51回日本不妊学会 シンポジウム) 大阪, 2006年