

内分泌かく乱化学物質の人への健康影響に関する疫学的研究

分担研究者 津金 昌一郎 国立がんセンター研究所支所 臨床疫学研究部長

研究要旨 内分泌かく乱化学物質 (EDC) と健康影響の関連を検証する疫学研究をデザインするための基礎的情報を得るために、人への暴露とその要因 (暴露源) に関する検討、人の健康影響評価のためのバイオマーカーの開発、人の健康影響に関するエビデンスの検討を行った。一般地域住民の48時間尿中のビスフェノールA (BPA) 排泄量は、平均 (標準偏差) 83 (54)  $\mu\text{g}$  であり、12~245mgの範囲に広く分布していた。ビスフェノールAジグリシジルエーテル (BPADGE) の職業曝露者と対照者の尿中BPAの平均濃度はそれぞれ41, 61ng/mgクレアチニンであり、両者に有意な差はみられず、BPADGEに暴露しても代謝の過程でBPAにならないことが認められた。コークス炉工場の多環芳香族炭化水素 (PAH) 曝露者において末梢血白血球のCYP1B1のmRNA発現量を比較したところ、PAH曝露との関連はみられなかったが、喫煙群で上昇がみられ、タバコ煙中のダイオキシン類似化学物質の曝露指標となる可能性が示唆された。PCBとがんに関する文献レビューを行った結果、いくつかの部位においてリスク上昇の可能性が示唆された。そして、子宮内膜症とEDCとの関連を検証するための症例対照研究のプロトコールを作成し、倫理審査を受け、症例収集の準備を終了した。

A. 研究目的

日常生活環境における内分泌かく乱化学物質 (EDC) への暴露が、人の健康影響と関連するか否かを疫学的に検討することを目的とする。平成11年度は、疫学研究をデザインするための基礎的情報 (暴露と健康影響指標) を得ると共に、EDCによる健康影響のひとつとであると疑われている子宮内膜症の発症へのEDC暴露のリスクを明かにするための症例対照研究を計画する。

B. 研究方法

1. EDCの人の健康影響に関する疫学研究実施のための基礎的検討

(1) 人への暴露とその要因 (暴露源) に関する検討

一般地域住民41名について、48時間蓄尿中

のビスフェノールA (BPA) 排泄量の測定を行った。また、職業的にビスフェノールAジグリシジルエーテル (BPADGE) に暴露されている男性42名と同工場内の暴露されていない年令、喫煙をマッチさせた男性50名についてスポット尿中のBPA濃度の測定を行った。いずれの場合も、測定はELISA によって行い、BPAの経口摂取源として疑われる缶飲料等の摂取をはじめとした生活習慣に関する質問票調査も同時に行った。

(倫理面への配慮)

研究参加者に対して口頭と書面で研究の説明を行い、自署によって研究参加の同意を得た。

(2) 人の健康影響評価のためのバイオマーカーの開発

コークス炉工場において比較的高濃度の多

環芳香族炭化水素 (PAH) に暴露されている男性171名と同工場で暴露されていない男性58名を対照に、末梢白血球中のチトクロームP4501B1 (CYP1B1) のmRNA発現量の測定を行い、mRNA発現量とPAHの内部暴露量との関係を調べた。mRNA発現量の測定はリアルタイムRT-PCRで行った。

(倫理面への配慮)

研究参加者に対して口頭で研究の説明を行い、研究参加の同意を得た。

(3) 人の健康影響に関するエビデンスの検討

内分泌かく乱作用が疑われているポリ塩化ビフェニル類 (PCBs) と発がんに関する分析疫学研究について文献レビューを行った。医学文献データベースMEDLINEにおいて、「PCB & cancer」というキーワードによって検索した文献とそれらの中で引用されている文献などを参照して、これまでの研究結果を整理した。

(倫理面への配慮)

文献レビューのため、倫理的な問題はない。

## 2. EDCの健康影響を検証するための疫学研究

子宮内膜症とEDCとの関連を解明するために症例対照研究を行う。不妊治療を目的として東京慈恵会医科大学付属病院とその関連病院を受診した20~44歳の未経産婦で、腹腔鏡検査によって子宮内膜症StageII以上と診断された者を症例、StageI以下と診断された者か不妊の原因が男性側にあることが判明している者を対照として、血清中、尿中、脂肪組織中のEDCやホルモンの濃度、チトクロームP450系酵素mRNA発現量や関連する遺伝子多型を測定し、子宮内膜症発症とEDCとの関連について検討を行う。

(倫理面への配慮)

研究参加者の人権擁護やインフォームドコンセントの取得方法を明記した研究プロトコールを作成し、慈恵会医科大学倫理審査委員会に申請し、平成11年12月8日に承認された。

## C. 研究結果

1. EDCの人の健康影響に関する疫学研究実施のための基礎的検討

(1) 人への暴露とその要因(暴露源)に関する検討

一般地域住民における48時間のBPA排泄量は、平均(標準偏差)83(54)  $\mu\text{g}$ で、分布は正規分布ではなく、12~245mgの範囲に広く分布していた(図1)。最近1年の缶コーヒー摂取頻度が高くなるにつれて排泄量が増加する傾向がみられたが統計学的な有意差はみられなかった。

BPADGE曝露者と対象者の尿中BPAの平均濃度(標準偏差)はそれぞれ41(39), 61(70) ng/mgクレアチニンであり、両者に有意な差はみられなかった(図2)。曝露者で採尿当日に缶コーヒーを飲んだ群(58ng/mgクレアチニン)は飲まない群(38ng/mgクレアチニン)に比較して若干高い傾向がみられたが統計学的な有意差はみられなかった。

(2) 人の健康影響評価のためのバイオマーカーの開発

コークス炉工場のPAH曝露者を曝露の程度によって3群に分け、対照群との計4群でCYP1B1のmRNA発現量を比較したところ、4群間で有意な差はみられなかった。しかし、喫煙群で非喫煙群と比較して有意な上昇がみられた(図3)。

(3) 人の健康影響に関するエビデンスの検討

PCBとがんに関するこれまでの研究を総括すると、油症患者や職業性暴露に関する後ろ向きコホート研究から、皮膚癌と肝癌のリスクの上昇が示唆され、一般集団のコホート内症例対照研究から、乳癌リスクとの関連がないことと膵臓癌および非ホジキンリンパ腫のリスク上昇の可能性が示唆された。

2. 子宮内膜症とEDCとの関連を解明するための症例対照研究

研究プロトコールを作成し、現在までに、そのプロトコールが慈恵会医科大学倫理審査委員会に承認され、症例収集の準備を終了し

たところである。今後、18ヶ月で症例収集を行う予定である。

#### D. 考察

一般地域住民のBPA排泄量は、分布が正規分布ではなく、かつ個人差がみられたことから生活環境に由来する暴露の存在が考えられた。缶飲料などの内面のコーティング剤からのBPAの溶出が報告されているが、本調査の対象者では、缶コーヒー類摂取との間に統計的に有意な関連はみられなかった。質問票調査の結果から各種食品の摂取量の計算を行い、それらとの関係の解析を進めている。

BPADGEはエポキシ樹脂の硬化剤として使用され、BPAと同様にプラスチック容器などから微量ながら溶出することが確認されている。また、コンタミネーションとしてBPAの混在も疑われる。本研究の結果からは、BPADGEに由来するBPA暴露はほとんどないことが示された。また、BPADGEが代謝される過程でBPAにならないことを人において確認した。なお、BPAの測定はELISAによって行ったが、今回使用した抗体について、考えられる類似のEDCとの交差反応の有無を調べたところ、これまで問題となる交差反応はみられていない。

EDCの健康影響評価のためのバイオマーカーとして、末梢血白血球でダイオキシンなどによって誘導されることが確認されている。

CYP1B1のmRNA発現量を検討したところ、喫煙によって上昇することが確認され、タバコ煙中のダイオキシン類似化学物質によって誘導され、曝露指標となる可能性が示唆された。

PCBとがんに関する疫学研究については、環境中の低レベルのPCBに暴露している一般集団を対象とした研究は欧米からの報告が大半であり、今後はわが国においても一般集団を対象として、環境中に存在するPCB曝露とがんとの関連性を検討することが重要であると考えられた。

子宮内膜症とEDCとの関連を解明するための症例対照研究は、米国国立環境保健センタ

ーで実施されている研究と同一のプロトコールとし、血清中EDC類は同センターで測定を行うため、得られた結果については米国人との比較検討が可能であり、わが国のEDC暴露レベルとその健康影響についての位置づけを知ることができると考えられる。

#### E. 結論

わが国におけるEDC暴露の状況と曝露源を明かにする目的で、一般地域住民における48時間尿中のビスフェノールA排泄量を測定した結果、生活環境由来の暴露の存在を示唆する個人差が認められた。BPAと同様にエポキシ樹脂に由来する体内への摂取が考えられるBPADGEについて、職業曝露者の尿中BAP濃度の測定したが、BPADGEは代謝の過程でBPAにはならないことが認められた。健康影響評価のためのバイオマーカーとして末梢血白血球のCYP1B1のmRNA発現量を職業性PAH曝露者において測定した結果、曝露指標となる可能性が示唆された。PCBとがんに関する文献レビューでは、皮膚癌、肝癌、膵臓癌および非ホジキンリンパ腫のリスク上昇の可能性が示された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

坪野吉孝、津金昌一郎：内分泌攪乱化学物質のヒト健康影響に関する疫学的アプローチ、ホルモンと臨床 1999;47:13-19.

Sasaki H, Oda M, Ohmura M, Akiyama M, Liu C, Tsugane S, Terashima Y, Tanaka T. Follow up of women with simple ovarian cysts detected by transvaginal sonography in the Tokyo metropolitan area. British J. Obstetrics and Gynaecology 1999;106:415-420

Tsubono Y, Tsugane S, Gey F. Plasma antioxidant vitamins and carotenoids in five Japanese populations with varied mortality from gastric cancer. Nutr. and Cancer. 1999;34:56-61

Kobayashi M, Sasaki S, Hamada S G, Tsugane S.  
Serum n-3 fatty acids, fish consumption and  
cancer mortality in six Japanese populations in  
Japan and Brazil. Jpn. J. Cancer Res.  
1999;90:914-921

## 2. 学会発表

Tsugane S, Sasaki S, Sobue T, Baba S. Japan  
public health center-based prospective study on  
cancer and cardiovascular diseases(JPHC  
STUDY) - baseline and follow-up surveys. The  
15 International Scientific Meeting of the  
International Epidemiological Association. 31  
August-4 September 1999. Florence-Italy

Yamamoto S, Sobue T, Sasaki S, Baba S,  
Tsugane S. Japanese exposure distribution  
between and within area in JPHC STUDY  
baseline data. The 15 International Scientific  
Meeting of the International Epidemiological  
Association. 31 August-4 September 1999.  
Florence-Italy

Fahey M, Sasaki S, Kobayashi M, Akabane M,  
Itoi Y, Takahashi T, Tsugane S. Seasonal  
variation in dietary nutrient intake in regional  
Japan. The 15 International Scientific Meeting of  
the International Epidemiological Association. 31  
August-4 September 1999. Florence-Italy

Kobayashi M, Sasaki S, Tsugane S. Geographic  
differences in serum fatty and acid dietary fish  
consumption among Japanese in Japan and Brazil.  
The 15 International Scientific Meeting of the  
International Epidemiological Association. 31  
August-4 September 1999. Florence-Italy

## G. 知的所有権の取得状況

該当せず

図1 一般地域住民における48時間尿中のビスフェノールA排泄量

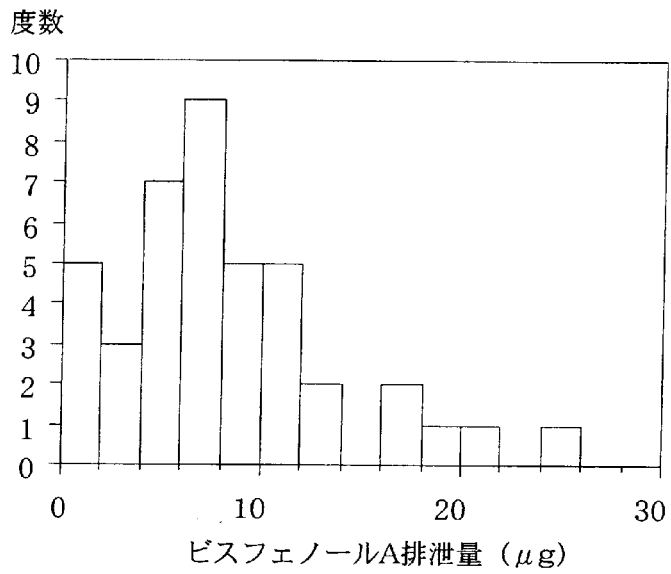
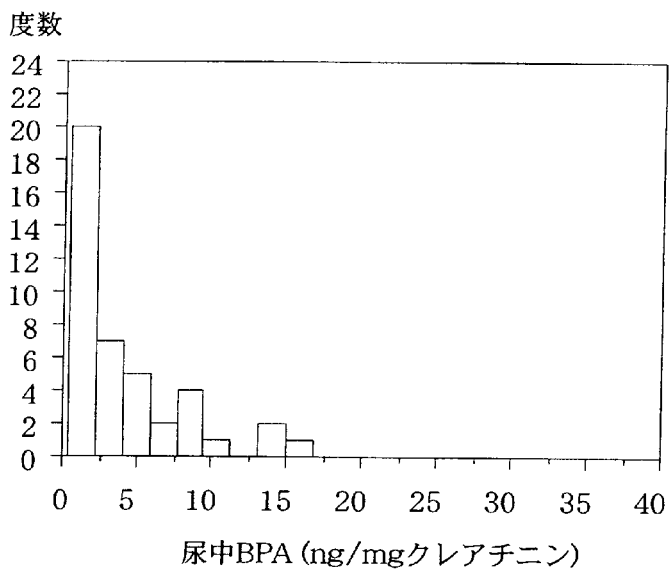


図2 ビスフェノールAジグリシジルエーテル曝露者と対照者の尿中BAP濃度

曝露者



対照者

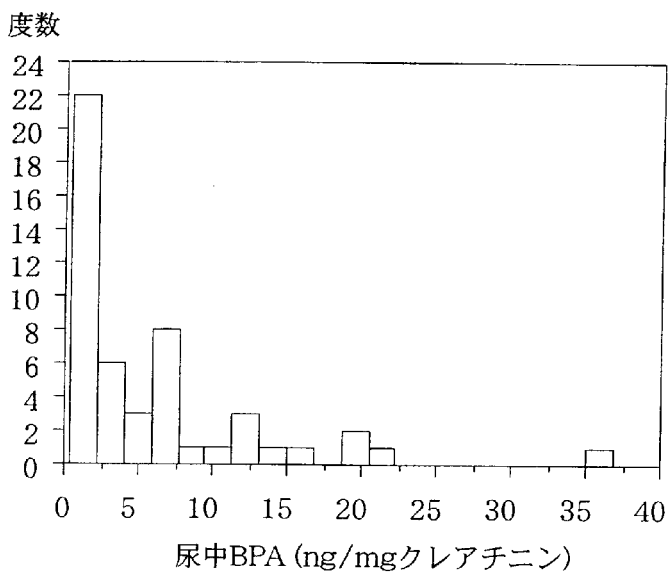


図3 コークス炉作業者と対照群における末梢血白血球中CYP1B1 mRNA量

