

厚生科学研究費補助金(生活安全総合研究事業)  
分担研究報告書

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、人での暴露の影響およびその指標に関する基礎検討、人の健康影響に関するエビデンスの検討を行った。一般地域住民における血清中の有機塩素系農薬の中央値(範囲)は、 $\text{-HCH}$ : 0.50 (0.05-1.50)、 $\text{HCB}$ : 0.20 (0.02-0.70)、 $\text{DDE+DDT}$ : 5.0 (0.9-31.0) ng/mLであり、食事調査で把握した食品の摂取量との関連が示唆される結果が得られた。ビスフェノールAジグリシジルエーテルの職業暴露者と対象者の尿中BPA濃度を高速液体クロマトグラフ-電気化学検出器により検討したところ、中央値は暴露者1.06、対照者は0.52 pmol/ $\mu\text{mol}$ クレアチニンで、前者が高い値を示した。血漿中のホルモンとの関連については、卵胞刺激ホルモンが暴露群で有意に低かった。EDCと、子宮体がんおよび子宮内膜症に関する文献レビューでは、子宮体がんについては関連を示す研究はなく、子宮内膜症については一致した結果は得られていなかった。また、乳癌と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、症例収集の準備を完了した。

研究協力者

花岡知之・国立がんセンター研究所  
支所臨床疫学研究部主任研究官  
坪野吉孝・東北大学大学院医学系  
研究科社会医学講座公衆衛生学  
分野講師

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12年度は、疫学研究を実施するための基礎的情報を得るために、人へのEDC暴露と、暴露に寄与する生活習慣について検討するとともに、横断面研究によってEDC暴露の健康影響

およびその指標について検討を行う。

また、EDCによる健康影響のひとつとであることが疑われている乳癌発症へのEDC暴露のリスクを明かにするために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EDC暴露とその要因(暴露源)に関する基礎検討

一般地域住民41名について、血清中の有機塩素系農薬、 $\text{-HCH}$ 、Hexachlorobenzene (HCB)、DDD、DDE、DDTの測定をガスクロマトグラフ-質量分析器で行い、同時に詳細な自記式食事歴質問票を使用して食品摂取量について調

査し、それらの関連を検討した。

(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) 人でのEDC暴露の影響およびその指標に関する基礎検討

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ビスフェノールA (BPA) 濃度の測定を高速液体クロマトグラフ-電気化学検出器で行い、同時に血漿中の卵胞刺激ホルモン (FSH)、黄体刺激ホルモン (LH)、テストステロンの測定を行い、それらの関連を検討した。

(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。

(3) 人の健康影響に関するエビデンスの検討 (添付資料参照)

ダイオキシンや有機塩素系化合物などのEDCと、子宮体がんおよび子宮内膜症に関する疫学研究の現状を把握する目的で、文献レビューを行った。米国立医学図書館の医学文献データベース (PubMed) を用いて、「( "endometriosis" or "endometrial cancer" ) and ( "dioxins" or "organochlorines" )」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

乳癌と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。初発の乳癌で調査期間中に長野県内の3病院 (長野松代総合病院、長野赤十字病院、長野市民病院) 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に近い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EDC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測定し、乳癌発症と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、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血清中の有機塩素系農薬は、-HCH、HCB、DDEについては全員において検出された。DDTは1名のみ検出下限 (0.012 ng/mL) 以下であった。DDDは7名のみで検出された。-HCH、HCB、DDE+DDTの中央値 (範囲) は0.50 (0.05-1.50)、0.20 (0.02-0.70)、5.0 (0.9-31.0) ng/mL であった。摂取食品との関連を総エネルギー摂取量を調整して検討したところ、-HCHは米と牛乳の摂取量、HCBは魚摂取量、DDE+DDTは魚摂取量との関係が示唆された。しかし、それらの関連はいずれも断定できるような明確なものではなかった。

(2) 人でのEDC暴露の影響およびその指

## 標に関する基礎検討

尿中BPA濃度（中央値）は、BPADGE暴露者1.06、対照者は0.52 pmol/μmolクレアチニンで、前者が統計的に有意に高い値を示した。血漿中のホルモンについては、FSHが暴露群で有意に低く（暴露群5.3、対照群7.6 mIU/mL）、LHとテストステロンについては差がなかった。FSHと尿中BPA濃度の間には弱い相関がみられた（順位相関係数-0.19, P=0.08）。

## （3）人の健康影響に関するエビデンスの検討

EDCと、子宮体がんおよび子宮内膜症に関するこれまでの研究を総括すると、子宮体がんについては、人口ベースの症例対照研究が二つ報告されていた。いずれも、DDTやPCB等の血清レベルによる明らかになりリスク上昇を認めなかった。子宮内膜症については、病院ベースの小規模な症例対照研究が四つ報告されていた。症例で、血清PCBレベルの上昇を認めるものと認めないもの、ダイオキシンレベルの上昇を認めるものと認めないものがあり、結果は不一致だった。

## 2. 乳癌と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（総括研究報告書別添資料）、現在までに、そのプロトコールが国立がんセンター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、24ヶ月で症例収集を行う予定である。

## D. 考察

諸外国からのこれまでの報告では、摂取食品と血液中の有機塩素系農薬レベルとの関連が示されている。本年度の検討で、一般地域住民ボランティア全員において検出された血清中の有機塩素系農薬（-HCH、HCB、Total DDT）と摂取食品

との関連が示唆される結果が得られたことから、日本人の食習慣についても、それに由来する暴露が存在することが考えられた。今後、より規模の大きい調査で今回の結果を検証し、わが国における体内の有機塩素系農薬の継続的なモニタリングとそれらの健康影響調査の必要性を検討する必要がある。

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。昨年度は、BPADGE暴露者の尿中BPAを酵素免疫測定法によって測定し、対照群との間に差がないことを報告した。その後、詳細に再検討を行ってきたところ、植物エストロゲン代謝物との交差反応があることが判明したために、高速液体クロマトグラフによる測定法を確立し、再測定を行った。その結果と新たに測定した血漿中ホルモンレベルとの関係を検討した。FSHと尿中BPA濃度の間に関連がみられたことは体内中のBPA暴露の内分泌系への影響とも考えられるが、本研究は横断面の観察研究であり、このFSHの変動が一時的なものか、精子形成などの臨床的な変化に結びつくものかはわからない。今後、BPA暴露の内分泌系への影響についてはさらなる調査が必要である。

EDCと、子宮体がんおよび子宮内膜症に関しては、疫学的知見はきわめて乏しく、EDCと子宮体がんおよび子宮内膜症との因果関係を適切に判断することは困難と思われた。子宮体がんに関するコホート内症例対照研究や、子宮内膜症に関するより大規模な症例対照研究の必要性が示唆された。

乳癌とEDCとの関連を解明するための症例対照研究は、欧米からの報告が大半であり、わが国からの報告はない。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をもつ日本人の乳癌に関する検討はEDCと乳癌発症についての関係を解明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

わが国におけるEDC暴露状況と暴露源を明かにする目的で、一般地域住民における血清中の有機塩素系農薬を測定し詳細な食事調査結果との関連を検討したところ、食事由来の暴露の存在を示唆する結果が得られた。EDC暴露の影響およびその指標を検討する目的で、BPADGE職業曝露者の尿中BAP濃度と血漿中のホルモンを測定したところ、暴露群で尿中BAPが高く、FSHが低く、かつ両者に弱い相関がみられ、BPAによる内分泌系への影響を示唆する結果が得られた。EDCと、子宮体がんおよび子宮内膜症に関する文献レビューでは、子宮体がんについては血清EDCレベルとの関連を示す研究はなく、子宮内膜症については、関連を認めるものと認めないものがあり統一した見解は得られていない。EDCと乳癌に関する症例対照研究のプロトコールを作成し、倫理審査委員会の承認を受けた。

#### F . 健康危険情報

なし

#### G . 研究発表

##### 1 . 論文発表

Hanaoka T, Yamano Y, Hashimoto H, Kagawa J, Tsugane S. A preliminary evaluation of intra- and interindividual variations of *hOGG1* messenger RNA levels in peripheral blood cells as determined by a real-time polymerase chain reaction

technique. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2000;9:1255-1258.

Nishimoto IN, Hanaoka T, Sugimura H, Nagura K, Ihara M, Li X-J, Arai T, Hamada GS, Kowalski PL, Tsugane S. Cytochrome P450 2E1 polymorphism in gastric cancer in Brazil: case-control studies of Japanese Brazilians and non-Japanese Brazilians. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2000;9:675-680.

Tsubono Y, Sasaki S, Kobayashi M, Akabane M, Tsugane S. Food composition and empirical weight methods in predicting nutrient intakes from food frequency questionnaire. *Annals of Epidemiology* 2001;11:213-218.

Kobayashi M, Kawabata T, Hasegawa K, Akabane M, Sasaki S, Tsugane S. Single measurement of serum phospholipid fatty acid as a biomarker of specific fatty acid intake in middle-aged Japanese men. *European Journal of Clinical Nutrition* (in press).

#### 2 . 学会発表

Yamamoto S, Sobue T, Sasaki S, Kobayashi M, Arai Y, Uehara M, Adlercreutz S, Watanabe S, Takahashi T, Itoi Y, Akabane M, Tsugane S. Validity of a self-administered semiquantitative food frequency questionnaire used in the 5-year follow-up survey of the JPHC study to assess isoflavonoid intake; comparison with dietary records. Fourth International conference on dietary

assessment methods, Tucson, Arizona, September 17-20 2000.

Sasaki S, Kobayashi M, Takahashi T, Itoi Y, Akabane M, Tsugane S. Validation of a self-administered semiquantitative food frequency questionnaire (FFQ) used in the 5-year follow-up survey of the JPHC study: comparison with dietary records, serum and urinary biomarkers. Fourth International conference on dietary assessment methods, Tucson, Arizona, September 17-20 2000.

Sasaki S, Nagasawa S, Okubo S, Hayashi M, Tsugane S. Self-administered diet history questionnaire (DHQ) as education and evaluation means for community-based dietary intervention trial against gastric cancer: a pilot study. Fourth International conference on dietary assessment methods, Tucson, Arizona, September 17-20 2000.

花岡知之， 山野優子， 橋本弘子， 香川順， 津金昌一郎．末梢血白血球におけるDNA酸化損傷修復遺伝子hOGG1のmRNA量の個人差と疫学研究への応用に関する基礎検討．第1回日本がん分子疫学研究会，東京，2000年5月．

花岡知之， 津金昌一郎．遺伝子発現の疫学研究への応用．第2回日本がん分子疫学，東京，2001年3月．

H．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）  
該当せず