

研究課題名 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：所属機関 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

氏名 津金 昌一郎

1. 研究目的

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事を目的とした。

2. 研究の進捗状況及び得られている成果

(1) 化学物質と乳癌との関連を検証するための、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コホート内症例対照研究については、平成15年度に作成したプロトコールについて倫理審査委員会の承認を得た後に、対照者の選択をマッチング条件に基づいて行った。また、長期保存による血中ホルモン類測定の影響についての検討を開始した。

(2) 平成13年度より継続している日本人の乳癌の多施設症例対照研究における症例収集を継続し、平成16年3月末までに症例対照307ペアを収集した。

(3) 子宮内膜症と化学物質の関連を検証するために、既に収集済みの症例（腹腔鏡検査で子宮内膜症 Stage II 以上）と対照（同 Stage I 以下）について、化学物質暴露と罹患リスクについて検討した。

有機塩素系化合物の総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(CI)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正の関連がみられた。

イソフラボノイドの尿中レベルの最も低い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%CI0.1~0.8)、ゲニステイン0.3(95%CI0.1~0.9)、グリシテイン0.9(95%CI0.3~2.5)、総イソフラボノイド0.4(95%CI0.1~1.0)であった。

ビスフェノールAの尿中レベルの最も低い3分位群に対する最も高い3分位群のオッズ比は0.7(95%CI0.3~1.7)で有意な関連はみられなかった。

以上をまとめると、有機塩素系化合物やビスフェノールAなどの化学物質の暴露量が、子宮内膜症患者において多いという傾向は認められず、イソフラボノイドについては、むしろ子宮内膜症患者において有意に低い傾向であった。

外因性化学物質やエストロゲンの代謝に関与する酵素のうち、エストロゲンの分解に

関与する酵素の遺伝子多型として Cytochrome P450 (CYP) 1A1 (Ile-Val 多型および Map I 多型)、CYP1B1 (Codon432 多型)、Catechol-o-methyl-transferase (Val-Met 多型)、Glutathione S-transferase (GST) M1 (欠損型多型)、GSTT1 (欠損型多型)、エストロゲン合成に関与する酵素の遺伝子多型として CYP17 (MspA I 多型)、エストロゲンレセプター (ER) の遺伝子多型として ER α (PvuII 多型および Xba I 多型)、ER β (Rsa I および Alu I 多型) について子宮内膜症のリスクを検討したところ、ER β Alu I 多型の頻度が症例と対照で異なっていた。その他の遺伝子については多型単独の影響は観察されなかった。

(4) ビスフェノールAとフタル酸エステル類の男性内分泌系への影響を検証するための職域暴露集団(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)での横断面研究を、倫理審査委員会の承認を得た後に開始し、質問票調査、採尿、採血を行った。

(5) 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「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-」以降に出版された、ヒト健康影響に関する疫学原著論文80件を同定し、その内容を要約したデータベースを作成し、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://www2.ttcn.ne.jp/~epidemiology>)。

3. 今後の予定

既存の前向きコホート研究(1)において収集された保存生体試料を用いた前立腺癌のコホート内症例対照研究の準備を開始する。

乳癌の症例対照研究(2)については、症例及び対照の収集を継続する。平成16年度中に400ペアを収集できる予定である。

すでに症例及び対照が収集できている乳癌のコホート内症例対照研究(1)、子宮内膜症横断面研究(3)、職域暴露集団での男性内分泌系に関する検討(4)については、実験室での化学物質暴露レベルの分析をすすめる。

また、子宮内膜症横断面研究(4)と乳癌症例対照研究(3)については、外因性化学物質やエストロゲンの代謝に関与する酵素の遺伝子多型の分析を継続して行ない、遺伝子環境相互作用の視点からも検討する。

疫学研究の文献的検討(5)については、引き続き行う。

