

平成 20 年 6 月 25 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：平成 19 年度～平成 20 年度

課題番号：19590614

研究課題名（和文）ベトナムの枯れ葉剤濃厚散布地区におけるダイオキシン汚染の細胞遺伝学的研究

研究課題名（英文）Cytogenetic study on dioxin damage in defoliant-heavily sprayed area in Vietnam

研究代表者 佐藤裕子

国立国際医療センター研究所

研究成果の概要：

ベトナム戦争時に枯葉剤が濃厚に散布された南ベトナムの一地区の授乳期婦人から母乳と末梢血を採取して、母乳中のダイオキシン値と末梢血の姉妹染色体分体交換（SCE）指数を測定したところ、対象地区の授乳期婦人のそれに比べ、①母乳中のダイオキシン値は3~4倍高値であり、②SCE indexは有意に高いこと、また、③母乳中のダイオキシン値とSCE indexのlog値を取ったところ、相関することが判った。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
19年度	1,800,000	540,000	2,340,000
20年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：

科研費の分科・細目：

キーワード：(1)ダイオキシン (2)ベトナム戦争 (3)枯れ葉剤 (4)姉妹染色体交換指数 (5)母乳

1. 研究開始当初の背景

金沢大学：城戸照彦教授は2002年より、社会経済状況が類似している2つの地域、つまり、北緯17度線をはさんで最汚染地区（Quang Tri省 Cam Chinh地区：旧南ベトナム領）と非汚染=対照地区（Ha Tinh省 Cam Phuc地区：旧北ベトナム領）を選定し、両地区の住民それぞれ4100人前後を対象とした大規模な疫学調査（死産率・先天異常発生率・男女の出生比率・栄養状態）と環境調査（土壌・水質・低質・魚家禽豚のダイオキシン濃度測定）を行った。更に、この中の150-190人については生体試料（血液・脂肪組織・母乳）を採取して、ダイオキシン類の濃度分析を行った。

その結果、疫学調査、環境調査の何れにおいても、汚染地区と非汚染地区では有意差があり、生体試料検査では汚染地区住民は非汚染地区住民に比べ、3-4倍高いダイオキシン濃度を示していることが判明した。

2. 研究の目的

ベトナム戦争後30年を経た現在でも、の直接の被害者である枯葉剤濃厚散布地区の住民では生体資料において、対照地区に比べ、ダイオキシン値が3~4倍高いことが証明された。そこで、この枯葉剤濃厚散布地区の住民を対象として、DioxinのDNA毒性がどの程度に及んでいるかを調査する。

3. 研究の方法

既に母乳中ダイオキシン類濃度の測定が行なわれている両地区の母親から末梢血を採血し(汚染地区:50人、対照地区:21人)、姉妹染色体分体交換(sister chromatid exchange: SCE)指数(現在、最も鋭敏なDNA毒性検査とされている)を検索し、その値と母乳中ダイオキシン値との相関の有無を検討した。

4. 研究成果

①汚染地区:45人と対照地区:19人でSCE指数が分析できた。これ以外の検体では、細菌感染が起こってしまい、SCE指数の分析ができなかった。両地区のSCE指数平均値には統計学的に明確な差が認められた(2.34 vs 1.53)、②汚染地区内のダイオキシン類高濃度群と中程度濃度群の間で、SCE指数に統計学的に有意差が認められた(2.50 vs 2.19)、③SCE指数とダイオキシン類濃度との間には、log値を取った場合に緩やかな相関が認められた($\log \text{SCE} = 0.173 \times \log \text{TEQ} + 0.156$, $r=0.463$)。

本結果は、ベトナム戦争の直接の被害者であるベトナム人を対象として、生体内ダイオキシン濃度とSCE指数を個々人で測定して、且つ、SCE指数とダイオキシン濃度との相関を検討した世界初の報告である。枯葉剤濃厚散布地区の住民では対象地区住民に比べ、ダイオキシン濃度やSCE指数が優位に高いことを証明し得たことは極めて意義深い。しかし、このSCE指数が慢性的に高い状態が実際にDNA毒性を起こしうるかどうかは、今後、検討しなければならない課題である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 6件)

- 1) Horikawa H, Suzuki H, Naganuma R, Tawara K, Nishijo M, Nakagawa H, Hung NN, Thom LTH, Dung PT, Nhu DD, Van PT, Binh NT, Watanabe T, Kido T, Sato Y: Relation between dioxins levels in human breast milk samples and sce values among lactating females in a defoliant-sprayed area in vietnam. *Organohalogen Compounds* 70: 646-9, 2008
- 2) Iwasaki R, Kinji Ito K, Ishida T, Hamanoue M, Adachi S, Watanabe T, Sato Y: Catechin,

green tea component, causes

caspase-independent necrosis-like cell

death in chronic myelogenous leukemia.

Cancer Science 100(2):349-56, 2009

- 3) Thao LB, Vu HA, Yasuda K, Taniguchi S, Yagasaki F, Taguchi T, Watanabe T, Sato Y: Cas-L over-expressed in Imatinib resistant gastrointestinal stromal tumor cells, *Cancer Biology and Therapy* 8:683-8, 2009
- 4) Vu HA, Xinh PT, Kano Y, Tokunaga K, Sato Y: The juxtamembrane domain in ETV6/FLT3 is critical for PIM-1 up-regulation and cell proliferation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 383 : 308-313, 2009
- 5) Chi HT, Vu HA, Thao LB, Hara Y, Taguchi T, Watanabe T, Sato Y : Green Tea Epigallocatechin gallate (EGCG) Exhibits a Potential Therapeutic Strategy for Imatinib-resistant Gastrointestinal Stromal Tumor Cells. *Cancer Biology and Therapy*, in press
- 6) Vu HA, Beppu Y, Hoang Chi HT, Sasaki K, Yamamoto H, Xinh PT, Tanii T, Hara Y, Watanabe T, Sato Y, Ohdomari I : Green Tea Epigallocatechin gallate (EGCG) Exhibits anticancer effect in Human Pancreatic Carcinoma Cells via Inhibition of both Focal Adhesion Kinase and Insulin-like Growth Factor-I Receptor, *Pancreaticus*, in press

[学会発表] (計 18件)

- 1) Thao LB, Vu HA, Taniguchi S, Yasuda K, Yagasaki F, Taguchi T, Watanabe T, Sato Y: NEDD9 over-expressed in imatinib resistant GIST-T1 cells. the 44th Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology in Chicago, May 30-June 3, 2008

- 2) Sato Y: Detection of BCR/ABL mutations among imatinib-resistant patients. The 8th National Congress of Blood Transfusion and Hematology, Nha Trang, Vietnam, April 16-18, 2008
- 3) Vu HA, Xinh PT, Masuda M, Motoji T, Toyoda A, Sakaki Y, Tokunaga K, Sato Y: *FLT3* is fused to *ETV6* in a myeloproliferative disorder with a t(12;13)(p13;q12) translocation. The 8th National Congress of Blood Transfusion and Hematology, Nha Trang, Vietnam, April 16-18, 2008
- 4) Vu HA, Xinh PT, Sato Y: Molecular markers used to predict treatment response in breast cancer in Relationship between gene mutation and the outcome of adjuvant therapy. Abbott Molecular Seminar, Ho Chi Minh city, Vietnam, August 8, 2008
- 5) Chi HT, Vu HA, Watanabe T, Sato Y : A frameshift mutation in *PDGFRA* exon 17 in a patient with gastrointestinal stromal tumor. The 6th Scientific Conference in University of Natural Science, Ho Chi Minh, Vietnam. Nov 14, 2008
- 6) Horikawa H, Suzuki H, Naganuma R, Tawara K, Nishijo M, Nakagawa H, Hung NN, Thom LTH, Dung PT, Nhu DD, Van PT, Binh NT, Watanabe T, Kido T, and Sato Y: Relation between dioxins levels in human breast milk samples and see values among lactating females in a defoliant-sprayed area in Vietnam. Dioxin 2008, the 28th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants, Birmingham (UK), August 16-22, 2008
- 7) Thao LB, Vu HA, Taniguchi S, Yasuda K, Yagasaki F, Taguchi T, Watanabe T, Sato Y: NEDD9 over-expressed in imatinib resistant GIST-T1 cells. 第2回 : JCA-AACR Special Joint Conference in AWAJI, July 14-16, 2008
- 8) Hoang Anh Vu, Y. Beppu, Y. Sasaki, H. Yamamoto, T. Tanii, Y. Sato, I. Ohdomari : Development of Evaluation System of Cell Adhesion using Micro-Patterned Organosilane Monolayer Substrate-I IV the 5th International Symposium on Surface Science and Nanotechnology, Tokyo, Nov.9-16, 2008
- 9) Shiotsu Y, Kiyoi H, Tanizaki R, Minami Y, Abe A, Ishikawa Y, Ishii K, Shimizu M, Kanda Y, Sato Y, Akinaga S¹, Cortes J, Naoe T: Imatinib-resistant Ph+ leukemia including BCR-ABL/T315I both in vitro and in vivo. The 50th Annual Meeting of American Society of Hematology, in San Francisco, Dec. 5-9, 2008
- 10) Okuda K, Harakawa N, VanEtten AR, Patel N, Domae N, Sato Y, Hirai H: Distinct transforming and leukemogenic activity of TEL/ARG and TEL/ABL oncogenes in mice: possible negative role of the transforming activity I C-terminus of ARG. The 50th Annual Meeting of American Society of Hematology, in San Diego, in San Francisco, Dec. 5-9, 2008 (Blood 102:30a, 2003, #2169)
- 11) 岩崎礼央, 伊藤金次, 足立壮一, 上辻由里, 渡邊俊樹, 佐藤裕子 : 緑茶カテキンは慢性骨髄性白血病細胞に対し、カスパーゼ非依存性ネクロシス様細胞死を起こす。第5回日本カテキン学会、静岡市、2008年8月22日
- 12) 堀川裕明、城戸照彦、Hung NN, Thom

- LTH, Dung PT, Nhu DD, Van PT, Binh NT, 渡邊俊樹, 佐藤裕子: 南ベトナム枯葉剤汚染地区における母乳中ダイオキシン値と姉妹染色体指数には相関が認められる。第53回日本人類遺伝学会、横浜市、2008年9月28-30日
- 13) 岩崎礼央, 伊藤金次, 足立壮一, 上辻由里, 渡邊俊樹, 佐藤裕子: 緑茶カテキンは慢性骨髄性白血病細胞に非カスパーゼネクロシス様細胞死を起す。第53回日本人類遺伝学会、横浜市、2008年9月28-30日
- 14) Chi HT, Vu HA, 和田則仁, 大谷吉秀, 北川雄光, 亀山香織, 向井萬起男, 渡邊俊樹, 佐藤裕子: **A frameshift mutation in PDGFRA exon 17 detected in a patient with gastrointestinal stromal tumor.** 第53回日本人類遺伝学会、横浜市、2008年9月28-30日
- 15) Le Ba Thao, Hoang Anh Vu, 安田和基, 矢ヶ崎史治, 田口尚弘, 渡邊俊樹, 佐藤裕子: イマチニブ耐性GIST細胞株 GIST-T1 におけるCas-Lの役割第53回日本人類遺伝学会、横浜市、2008年9月28-30日
- 16) Hoang Anh Vu, Hoang Thanh Chi, Phan Thi Xinh, Le Ba Thao, 加納康彦, 石田尚臣, 渡邊俊樹, 佐藤裕子: ETV6/FLT3 融合蛋白のシグナル伝達・形質転換能と細胞局在における役割 第70回日本血液学会、京都市、2008年10月10-12日
- 17) 佐藤裕子, Phan Thi Xinh, Hoang Anh Vu, 田中英夫, 藤澤信, 竹田津文俊, Janet D. Rowley, 石田尚臣, 渡邊俊樹: t(1;3)(p36;q21)転座型白血病ではMEL1遺伝子はHOXA9遺伝子を含む数種の遺伝子と融合する 第70回日本血液学会、京都市、2008年10月10-12日
- 18) 鈴木洋子, 鈴木克彦, 石原健夫, 高下崇 佐藤裕子: ヒト白血球活性化酸素種産生を応用した各種植物抽出成分の作用解析・評価。第11回日本補完代替医療学会学術集会。横浜市、2008年11月8-9日
- [図書] (計 1 件)
- 1) 佐藤裕子: 染色体と血液疾患 (解説)、5番染色体長腕欠失、7番染色体モノソミー/7番染色体長腕欠失、8番染色体トリソミー、20番染色体長腕欠失、3番染色体長腕逆位とt(3;3)転座、t(3;21)転座、t(8;21)転座、t(15;17)転座、16番染色体逆位、t(6;9)転座、t(9;22)転座、t(4;11)転座、t(9;11)転座、t(1;19)転座、t(12;21)転座、14番染色体長腕逆位またはt(14;14)(q11;q32)転座、12番染色体トリソミー、t(14;18)転座、t(8;14)(q24;q32)転座、t(11;14)(q13;q32)転座、t(2;5)転座、2p23転座(ALK)、2p24増幅(N-myc)、t(4;14)転座(IgH-FGFR3)、7q31欠失(D7S486)、11p15転座(NUP98)、13q14.3欠失(D13S319)、17p13欠失(p53)、18q21(MALT1)転座、22q12転座(EWSR1)。新・臨床検査項辞苑、医歯薬出版、東京、p751-774, 2008
- [産業財産権]
- 出願状況 (計 0 件)
- 取得状況 (計 0 件)
- [その他]
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
国立国際医療センター研究所
臨床病理研究部 超微細構造研究室
佐藤裕子
- (2) 研究分担者-なし
- (3) 連携研究者-なし