

令和 6 年 6 月 2 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03930

研究課題名(和文) 新規化学分析と遺伝子情報を統合した環境化学物質の代謝・ホルモンへの影響の解明

研究課題名(英文) Investigation of effects of environmental pollutants on metabolisms and endocrine with novel chemical analyses and genetic analyses

研究代表者

原田 浩二 (Harada, Kouji)

京都大学・医学研究科・准教授

研究者番号：80452340

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：日本人集団の血清DDTおよびPCB濃度とCYP2B6およびCYP1ファミリー多型との関連を解析し、有機塩素濃度に対する遺伝的影響を明らかにすることを目的とした。このほか残留性有機汚染物質についても検討を行い、他のCYP2ファミリーの多型との関連を評価した。血清中のDDTおよびDDE濃度は、主要なハプロタイプであるCYP2B6\*1と比較して、CYP2B6\*4キャリアでは有意に低く、CYP2B6\*6キャリアでは高かった。CYP1A1\*1/\*2Bは、主要遺伝子型であるCYP1A1\*1/\*1 ( $p=0.0086$ )と比較して、より低いp,p'-DDTレベルと関連していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

多くの化学物質の健康リスク研究において、動物実験による初期評価から疫学研究により詳細に評価する段階になっている。一方で、疫学研究において観察研究の限界として、種々のバイアス、交絡要因により、真の因果関係を評価することは困難であり、エビデンスレベルの高い研究が望まれている。本課題では残留性有機汚染物質の代謝に関わる遺伝子多型を日本人集団において明らかにできた。これを操作変数とし、これまでに関連が認められた疾患アウトカムとの因果関係を検討する基盤を提供することになる。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to analyze the association between serum DDT and PCB concentrations and CYP2B6 and CYP1 family polymorphisms in a Japanese population and to determine the genetic effects on organochlorine concentrations. In addition, persistent organic pollutants were also examined and their associations with other CYP2 family polymorphisms were evaluated. Serum DDT and DDE concentrations were significantly lower in CYP2B6\*4 carriers and higher in CYP2B6\*6 carriers compared to the major haplotype CYP2B6\*1. CYP1A1\*1/\*2B was associated with lower p,p'-DDT levels compared to the major genotype, CYP1A1\*1/\*1 ( $p=0.0086$ ).

研究分野：環境衛生学

キーワード：環境汚染物質 代謝遺伝子 SNPs 個人差 ランダムメンデル化

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

有機塩素系殺虫剤であるジクロロジフェニルトリクロロエタン (DDT) やポリ塩化ビフェニル (PCB) は、その毒性から使用が禁止されていたが、現在でもヒトの組織から検出されており、その慢性的な影響が懸念されている。これらは吸収レベルによって異なる健康影響を引き起こす可能性があるが、遺伝的多様性も影響するかもしれない。実際、ゲノムワイド関連研究 (GWAS) を含む最近の疫学研究では、血清中の有機塩素濃度とチトクローム P450 (CYP) 遺伝子の遺伝子多型との関連が示され、遺伝的変異がそれらの生物学的影響に影響を及ぼす重要な因子であることが示唆されている (Li et al., 2021, Lind et al., 2017, Ng et al., 2015, Traglia et al., 2017)。しかし、疫学研究の結果は地域によって異なる可能性がある。

DDT に対する遺伝的影響との関連では、GWAS アプローチを用いた最近の研究で、DDT の代謝物である p,p'-ジクロロジフェニルジクロロエチレン (p,p'-DDE) の血清レベルが、CYP2B6 の遺伝子多型と排他的に関連することが示された (Li et al., 2021, Lind et al., 2017, Traglia et al., 2017)。また、臨床でのデータではあるが、ミトタン治療患者において o,p'-ジクロロジフェニルジクロロエタン (o,p'-DDD) およびその代謝物の血清中濃度が CYP2B6 多型と関連することが示された (Altieri et al., 2020)。さらに、細胞培養実験では、CYP2B6 が p,p'-DDT を p,p'-DDE に変換することが示唆された (Li et al., 2021)。一方、p,p'-DDE レベルは、CYP1A1 および CYP1B1 の多型との関連も報告されている (Ghisari et al., 2013)。したがって、CYP2B6 および CYP1 ファミリーの多型は、血清中の DDT およびその代謝物濃度に影響を与える因子であると予想される。

DDT と同様に、血清 PCB 濃度に対する遺伝的影響も GWAS で検討されており、その中で Ng ら (2015) は、それらがもたらす CYP2B6 多型と関連していることを示した。さらに、CYP2B6 は *in vitro* で PCB を水酸化型に代謝することが観察された (Eric et al., 2019, Ohta et al., 2017, Ohta et al., 2021)。一方、ダイオキシン様 PCB として示されるいくつかの PCB が CYP1 ファミリーを誘導することが知られており、有意な関連を示したことから、CYP1 ファミリー多型の血清 PCB 濃度への影響も検討された (Ghisari et al., 2013, Lind et al., 2014)。さらに、細胞培養実験では、CYP1B1 がダイオキシン様 PCB を代謝・活性化することが示唆された (Chen et al., 2020)。したがって、DDT と同様に、CYP2B6 および CYP1 ファミリーの多型が血清 PCB 濃度に影響を与える因子であると予想された。

このほか、種々の残留性有機汚染物質についても CYP2 ファミリーの基質になりうることを *in vitro* 研究で示されている。

### 2. 研究の目的

日本人集団の血清 DDT および PCB 濃度に遺伝的要因がどのように影響するかを明らかにすることを目的とした。特に血清 DDT および PCB 濃度と CYP2B6 および CYP1 ファミリー多型との関連を解析し、有機塩素濃度に対する遺伝的影響を明らかにすることを目的とした。このほか残留性有機汚染物質についても検討を行い、他の CYP2 ファミリーの多型との関連を評価する。

### 3. 研究の方法

サンプルは、長野県で行われた乳がん症例対照研究の対照群に由来するもので、詳細は別の文献に記載されている (Itoh et al., 2009) 対象は 27-76 歳の連続した健康な女性である。対象者は、2001 年 5 月から 2005 年 9 月までに長野県内の 2 つの病院で受診した健診受診者の中から、がんでないことが確認された女性である。対象者のうち、1 人が参加を辞退した。その結果、405 名の被験者から書面によるインフォームド・コンセントを得た。2 名が血液サンプルの提供を拒否し、2 名が今回の解析にサンプルを使用することを拒否したため、401 名が解析の対象となった。そのうち 3 名は CYP2B6 の遺伝子型判定を受けておらず、解析から除外した。本試験プロトコルは、国立がん研究センター、京都大学の研究倫理審査委員会の承認を得た。

CYP2B6 および CYP1 ファミリーの機能的に関連するいくつかの SNP を TaqMan アッセイで解析した。CYP2B6 については 2 つの SNP ( rs3745274, c.516G>T, p.Q172H, rs2279343, c.785A>G, p.K262R )、CYP1A1 については 2 つの SNP ( rs1048943, c.2454A>G, p.I462V, rs4646903, chrA>G, p.I462V, および rs4646903, chr15:74719300, 3' フランキンク領域の A>G, MSP1 と表記 )、CYP1A2 の SNP が 1 つ ( rs762551, 位置 chr15:74749576, 5' -UTR の A>C )、CYP1B1 の SNP が 2 つ ( rs10012, c.142C>G, p.R48G, rs1056836, c.4326G>C, p.V432L )。

CYP2B6 のハプロタイプは以下の通りであった：CYP2B6\*1、CYP2B6\*4 ( rs2279343 )、CYP2B6\*6 ( rs3745274 および rs2279343 )、CYP1A1 については以下の通りであった：CYP1A1\*1、CYP1A1\*2A ( rs4646903 )、CYP1A1\*2B ( rs1048943 および rs4646903 )、CYP1A2 については以下の通りであった：CYP1A2\*1F と CYP1A2\*1 ( rs762551 ) であった。CYP1B1 のものは以下の通りであった：CYP1B1\*3、CYP1B1\*1 ( rs1056836 )、CYP1B1\*2 ( rs10012 および rs1056836 )、CYP1B1\*5 ( rs10012 )。

GC-MS で o,p'-DDT、p,p'-DDT、p,p'-DDE、48 種の PCB 複合体、および PCB 複合体の合計を分析した。PCB 異性体の合計と総 PCB は、測定された PCB 同族体の合計濃度として計算された。親油性である有機塩素化合物の血清濃度を標準化するため、測定値は血清総脂質濃度 (TL) で除算した。TL は総コレステロール (TC) とトリグリセリド (TG) の血清濃度を用いて推定し、Phillips ら (1989) が提案した式  $TL [g/l] = 2.27 * TC [g/l] + TG [g/l] + 0.623$  で除算し、血清濃度 (g/l) で除算した。

参加者は、魚介類の消費量、授乳期間 (月数)、出産回数 (0、1、2、3、4、5、6、順序変数) に関する質問を含む自記式質問票に回答するよう求められた。魚介類の消費量は、日本人を対象に開発・検証された食物摂取頻度調査票 (FFQ) を用いて推定した。FFQ は、摂取頻度を尋ねるもので、回答選択肢は、摂取しない、または 1 回未満/月、1~3 回/月、1~2 回/週、3~4 回/週、5~6 回/週、1 回/日、2~3 回/日、4~6 回/日、7 回/日以上であり、標準的なポーションと比較した相対的な大きさを、小 (標準より 50% 小さい)、中 (標準と同じ)、大 (50% 大きい) で表した。これらのデータをもとに、魚介類の平均消費量 (g/日) を算出した。

濃度は正規分布ではないため、解析前に自然対数で値を変換した。各遺伝子型の濃度の平均値は、各遺伝子型の組について Student's t 検定を用いて比較した。各遺伝子型について複数の検定を行ったので、0.05 を各遺伝子型について行った検定の数で割って p 値を調整した。重回帰分析を用いて、血清化合物濃度に対する遺伝子型および環境因子の影響を調べた。

また京都府で採取された血液検体 650 検体について、CYP2B6、CYP2A6 遺伝子多型のタイピングを行った。このうち主要な遺伝子型を持つ 130 検体について抽出し、有機塩素系農薬、その他残留性有機汚染物質について化学分析を実施した。

#### 4. 研究成果

CYP2B6\*1、\*4、\*6 のハプロタイプ頻度は、それぞれ 0.74、0.055、0.20 であった。CYP1A1\*1、\*2A、\*2B のハプロタイプ頻度はそれぞれ 0.65、0.13、0.21 であった。CYP1A2\*1F は 0.64、\*1 は 0.36 であった。CYP1B1\*3、\*1、\*2、\*5 については、それぞれ 0.76、0.13、0.031、0.087 であった。

血清中の DDT および DDE 濃度は、主要なハプロタイプである CYP2B6\*1 と比較して、CYP2B6\*4 キャリアでは有意に低く、CYP2B6\*6 キャリアでは高かった (図 1)。詳細には、p,p'-DDE の幾何平均濃度は、主要遺伝子型である CYP2B6\*1/\*1 と比較して、CYP2B6\*1/\*4 では 33% 減少し ( $p=0.0020$ )、CYP2B6\*1/\*6 では約 2 倍 ( $p=3.0 \times 10^{-11}$ )、CYP2B6\*6/\*6 では 3 倍 ( $p=3.2 \times 10^{-11}$ ) に増加した。さらに、o,p'-DDT、p,p'-DDT レベル、p,p'-DDT と p,p'-DDT の比率も同様の関連を示した。

血清 DDT 濃度は CYP1 ファミリー多型とも関連していた。詳細には、CYP1A1\*1/\*2B は、主要遺伝子型である CYP1A1\*1/\*1 ( $p=0.0086$ ) と比較して、より低い p,p'-DDT レベルと関連していた。CYP1A2\*1 保因者は、主要なハプロタイプである CYP1A2\*1F の保因者と比較して、高い o,p'-DDT ( $p=0.0065$ ) および p,p'-DDE ( $p=0.0021$ ,  $0.016$ ) レベルと関連していた。CYP1B1\*3/\*5 は、主要遺伝子型である CYP1B1\*3/\*3 ( $p=0.0070$ ) と比較して、より高い o,p'-DDT レベルと関連していた。

CYP2B6、CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1 の遺伝子多型の p,p'-DDE 値に対する決定係数 ( $R^2$ ) は、それぞれ 0.21、0.019、0.028、0.017 であった。年齢、魚介類の摂取量、授乳期間、出産回数はそれぞれ 0.13、0.0032、0.010、0.0032 であった。上記のすべての因子の値は 0.44 であり、変動の 44% がこれらの因子によって説明されることが示唆された。

DDT と同様に、いくつかの血清 PCB 濃度は CYP2B6 多型と有意だが比較的中程度の関連を示した (図 1)。詳細には、CYP2B6\*6 キャリアは、主要なハプロタイプである CYP2B6\*1 のキャリアと比較して、PCB90/101 ( $p=0.0073$ )、PCB128/162 ( $p=0.0034$ ,  $0.0088$ ) および PCB201 ( $p=0.015$ ) レベルが高いことと関連していた。

CYP1 ファミリーの多型に関しては、CYP1A1\*2A/\*2A は主要な遺伝子型である CYP1A1\*1/\*1 と比較して、PCB17 ( $p=0.0031$ ) および PCB48/47 ( $p=0.0011$ ) レベルの低下と関連していた。CYP1A2\*1F/\*1 は、主要な遺伝子型である CYP1A2\*1F/\*1F と比較して、PCB28 ( $p=0.013$ )、PCB99 ( $p=0.022$ )、トリクロロビフェニル (TrCBs) ( $p=0.012$ ) レベルが高いことと関連していた。CYP1B1 ハプロタイプはどの PCB 同族体とも関連していなかった。

血清 DDT 濃度に関しては、CYP2B6 多型と有意に関連していた。また、CYP1 ファミリー多型との関連も認められたが、CYP2B6 多型と比較すると緩やかであった。先行研究において、CYP2B6 多型は GWAS において DDT 代謝物量と関連していた (Li et al., 2021, Lind et al., 2017, Traglia et al., 2017) が、CYP1 ファミリー多型は GWAS では関連していなかったが、本研究のように複

数の SNP を評価した研究では関連していた (Ghisari et al., 2013)。GWAS では膨大な数の SNP を調べているため、比較的厳密な調整が適用される可能性があり、その結果、CYP1 ファミリーは有意な関連を示さなかった可能性がある。従って、DDT 関連化合物の代謝には両者とも関与しているが、CYP2B6 の遺伝子多型がより大きな影響を及ぼしていることが示唆される。実際、個体間変動は CYP2B6 多型によって高度に説明されることが示され、評価された因子の中で決定係数が圧倒的に高いことが観察された。有機塩素濃度との関連でハプロタイプを分析した研究はほとんどないが、Lind ら (2017) は、CYP2B6\*6 保因者では *p,p'*-DDE 濃度が高いと記述しており、我々の結果と一致している。また、臨床現場でのデータであるが、ミトタン治療患者の血清中 *o,p'*-DDD および *o,p'*-DDE 濃度が CYP2B6\*6 保因者で高いことが示された (Altieri et al., 2020) さらに、機能的変化との関連では、一般的な基質に対して、CYP2B6\*4 は代謝活性が高く (Kirchheiner et al., 2003) CYP2B6\*6 は代謝活性が低い (Hofmann et al., 2008; Tsuchiya et al., 2004) ことが示されている。そのため、CYP2B6\*4 と CYP2B6\*6 は、それぞれ有機塩素化合物の代謝が高く、代謝が低いことにより、血清有機塩素化合物濃度の低下と上昇に関係していると考えられた。

血清中の PCB 濃度に関しては、CYP2B6 および CYP1 ファミリーの多型と関連していたが、関連する PCB コンジェナーは異なっていた。詳細には、CYP2B6\*6 は PCB90/101、128/162、201 の高値と有意に関連していた。以前、Ng ら (2015) は、CYP2B6 のいくつかの SNPs が血清 PCB 濃度と有意に関連することを示したが、これらの研究では異なる同族体が関連していた。これは、評価された PCB 同族体と SNP の違いによって説明できる。構造による代謝速度の違いを反映しているのかもしれない。実際、CYP2B6 は *in vitro* でメタ位の PCB を選択的に酸化することが報告されており (Eric et al., 2019; Ohta et al., 2017; Ohta et al., 2021) 非メタ塩素化 PCB は代謝が高く、多型と選択的に関連するのかもしれない。

京都府での検体の解析では、CYP2A6 の多型についてもタイピングを行い、これまでに示されていた機能欠失ハプロタイプなどが検出された。CYP2B6 とは染色体上の位置は近いため、ハプロタイプとして関連はあるが組み換えは一定程度起こっていたため、それぞれの影響を解析可能と考えられた。

血中残留性有機汚染物質濃度の測定を実施し、遺伝子多型との関連を検討し、PCB、またその水酸化代謝物との関連を評価した。塩素化度の異なる同族体では関連の有無が異なっていた。CYP2 ファミリーの代謝が主要な経路であるか、またその速度の違いを反映したものと考えられた。

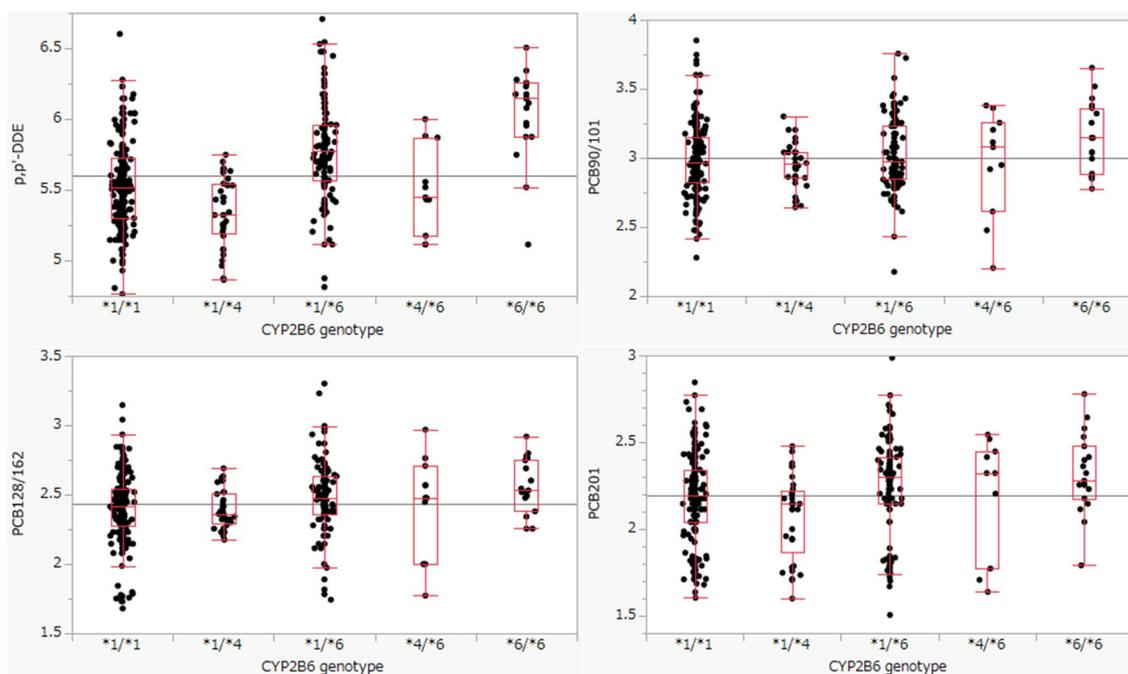


図 1. CYP2B6 ハプロタイプと *p,p'*-DDE および PCB90/101、128/162、201 の血清中濃度

#### 参考文献

Altieri, B., Sbiera, S., Herterich, S., De Francia, S., Casa, S. Della, Calabrese, A., Pontecorvi, A., Quinkler, M., Kienitz, T., Mannelli, M., Canu, L., Angelousi, A., Chortis, V., Kroiss, M., Terzolo, M., Fassnacht, M., & Ronchi, C. L. (2020). Effects

of Germline CYP2W1\*6 and CYP2B6\*6 Single Nucleotide Polymorphisms on Mitotane Treatment in Adrenocortical Carcinoma: A Multicenter ENSAT Study. *Cancers* 2020, Vol. 12, Page 359, 12(2), 359. <https://doi.org/10.3390/CANCERS12020359>

Chen, Y., Wu, Y., Xiao, W., Jia, H., Glatt, H., Shi, M., & Liu, Y. (2020). Human CYP1B1-dependent genotoxicity of dioxin-like polychlorinated biphenyls in mammalian cells. *Toxicology*, 429, 152329. <https://doi.org/10.1016/J.TOX.2019.152329>

Eric Uwimana, † Patricia Ruiz, ‡ Xueshu Li, † and Hans-Joachim Lehmler. Human CYP2A6, CYP2B6, AND CYP2E1 Atropselectively Metabolize Polychlorinated Biphenyls to Hydroxylated Metabolites

Ghisari, M., Long, M., & Bonfeld-Jørgensen, E. C. (2013). Genetic polymorphisms in CYP1A1, CYP1B1 and COMT genes in Greenlandic Inuit and Europeans. *International Journal of Circumpolar Health*, 72(1), 1-9. <https://doi.org/10.3402/ijch.v72i0.21113>

Itoh, H., Iwasaki, M., Hanaoka, T., Kasuga, Y., Yokoyama, S., Onuma, H., Nishimura, H., Kusama, R., & Tsugane, S. (2009). Serum organochlorines and breast cancer risk in Japanese women: A case-control study. *Cancer Causes and Control*, 20(5), 567-580. <https://doi.org/10.1007/S10552-008-9265-Z/TABLES/5>

Kirchheiner, J., Klein, C., Meineke, I., Sasse, J., Zanger, U. M., Mürdter, T. E., Roots, I., & Brockmüller, J. (2003). Bupropion and 4-OH-bupropion pharmacokinetics in relation to genetic polymorphisms in CYP2B6. *Pharmacogenetics*, 13(10), 619-626. <https://doi.org/10.1097/00008571-200310000-00005>

Kobayashi, S., Sata, F., Sasaki, S., Ban, S., Miyashita, C., Okada, E., Limpar, M., Yoshioka, E., Kajiwara, J., Todaka, T., Saijo, Y., & Kishi, R. (2013). Genetic association of aromatic hydrocarbon receptor (AHR) and cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 1 (CYP1A1) polymorphisms with dioxin blood concentrations among pregnant Japanese women. *Toxicology Letters*, 219(3), 269-278. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2013.03.013>

Li, S., Shao, W., Wang, C., Wang, L., Xia, R., Yao, S., Du, M., Ji, X., Chu, H., Zhang, Z., Wang, M., & Wang, S. L. (2021). Identification of common genetic variants associated with serum concentrations of p, p'-DDE in non-occupational populations in eastern China. *Environment International*, 152, 106507. <https://doi.org/10.1016/J.ENVINT.2021.106507>

Lind, L., Ng, E., Ingelsson, E., Lindgren, C., Salihovic, S., van Bavel, B., Mahajan, A., Lampa, E., Morris, A. P., & Lind, P. M. (2017). Genetic and methylation variation in the CYP2B6 gene is related to circulating p,p'-dde levels in a population-based sample. *Environment International*, 98, 212-218. <https://doi.org/10.1016/J.ENVINT.2016.11.010>

Ng, E., Salihovic, S., Monica Lind, P., Mahajan, A., Syvänen, A. C., Axelsson, T., Ingelsson, E., Lindgren, C. M., van Bavel, B., Morris, A. P., & Lind, L. (2015). Genome-wide association study of plasma levels of polychlorinated biphenyls disclose an association with the CYP2B6 gene in a population-based sample. *Environmental Research*, 140, 95-101. <https://doi.org/10.1016/J.ENVRES.2015.03.022>

OHTA, C., FUJII, Y., HARAGUCHI, K., KATO, Y., KIMURA, O., ENDO, T., & KOGA, N. (2017). Metabolism of 2,2',4,4',6,6'-Heptachlorobiphenyl ( CB182 ) by Rat , Guinea Pig and Human Liver Microsomes and Human Cytochrome P450s. 108(3), 51-57.

OHTA, C. (2021). Metabolism of 2,2',3,4,4',5,6'- Heptachlorobiphenyl (CB182) by Rat, Guinea Pig and Human Liver Microsomes

Traglia, M., Croen, L. A., Lyall, K., Windham, G. C., Kharrazi, M., DeLorenze, G. N., Torres, A. R., & Weiss, L. A. (2017). Independent maternal and fetal genetic effects on midgestational circulating levels of environmental pollutants. *G3: Genes, Genomes, Genetics*, 7(4), 1287-1299. <https://doi.org/10.1534/g3.117.039784>

Tsuchiya, K., Gatanaga, H., Tachikawa, N., Teruya, K., Kikuchi, Y., Yoshino, M., Kuwahara, T., Shirasaka, T., Kimura, S., & Oka, S. (2004). Homozygous CYP2B6\*6 (Q172H and K262R) correlates with high plasma efavirenz concentrations in HIV-1 patients treated with standard efavirenz-containing regimens. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 319(4), 1322-1326. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.05.116>

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Fujitani Tomoko, Harada Kouji H.	4. 巻 847
2. 論文標題 Underestimated bisphenol exposures: Letter to the editor on "Monitoring of bisphenol A and bisphenol S in thermal paper receipts from the Italian market and estimated transdermal human intake: A pilot study"	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Science of The Total Environment	6. 最初と最後の頁 157589 ~ 157589
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.scitotenv.2022.157589	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Fujii Yukiko, Harada Kouji H., Ito Yoshiko, Yoshitake Miho, Matsunobu Chiharu, Kato Yoshihisa, Ohta Chiho, Koga Nobuyuki, Kimura Osamu, Endo Tetsuya, Koizumi Akio, Haraguchi Koichi	4. 巻 311
2. 論文標題 Profiles and determinants of dicofol, endosulfans, mirex, and toxaphenes in breast milk samples from 10 prefectures in Japan	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Chemosphere	6. 最初と最後の頁 137002 ~ 137002
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chemosphere.2022.137002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Lyu Zhaoqing, Soleman Sani Rachman, Li Meng, Harada Kouji H.	4. 巻 2
2. 論文標題 Quantitative detection of organic mercury in whole blood using derivatization and gas chromatography-negative chemical ionization-mass spectrometry	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Environmental Exposure Assessment	6. 最初と最後の頁 1 ~ 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.20517/jeea.2022.26	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Choi Jungmi, Fujii Yukiko, Lyu Zhaoqing, Kobayashi Hatasu, Fujitani Tomoko, Harada Kouji H.	4. 巻 28
2. 論文標題 Chlorinated persistent organic pollutants in human breast milk in the Miyagi Prefecture disaster-affected area 1 year after the Great East Japan Earthquake of 2011	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Environmental Health and Preventive Medicine	6. 最初と最後の頁 27 ~ 27
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1265/ehpm.22-00260	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kobayashi Sumitaka, Harada Kouji H.	4. 巻 56
2. 論文標題 Comment on “Maternal Perfluoroalkyl Substances, Thyroid Hormones, and <i>DIO</i> Genes: A Spanish Cross-sectional Study”: Predictability of Multiple Imputations for Large Amounts of Missing Data	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Environmental Science & Technology	6. 最初と最後の頁 acs.est.1c08598
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.est.1c08598	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Lyu Zhaoqing, Michikawa Takehiro, Harada Kouji H.	4. 巻 55
2. 論文標題 Comment on “Novel Perfluoroalkyl Ether Carboxylic Acids (PFECAs) and Sulfonic Acids (PFESAs)”: Overlooked Interactions with Perfluorooctanoic Acid	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Environmental Science & Technology	6. 最初と最後の頁 7755 ~ 7756
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.est.1c01945	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshida Nao, Lyu Zhaoqing, Kim Sungmin, Park Nayoun, Hitomi Toshiaki, Fujii Yukiko, Kho Younglim, Choi Kyungho, Harada Kouji H.	4. 巻 31
2. 論文標題 Temporal trends in exposure to parabens, benzophenones, triclosan, and triclocarban in adult females in Kyoto, Japan, from 1993 to 2016	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Environmental Science and Pollution Research	6. 最初と最後の頁 s11356
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11356-024-33627-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Soleman Sani Rachman, Li Meng, Fujitani Tomoko, Harada Kouji H.	4. 巻 28
2. 論文標題 Plasma eicosapentaenoic acid, a biomarker of fish consumption, is associated with perfluoroalkyl carboxylic acid exposure in residents of Kyoto, Japan: a cross-sectional study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Environmental Health and Preventive Medicine	6. 最初と最後の頁 38 ~ 38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1265/ehpm.22-00302	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 藤本嵐、原田浩二、小林果、伊藤弘明、藤井由希子、山地太樹、春日好雄、津金昌一郎、岩崎 基
2. 発表標題 日本人女性のDDT血中濃度における薬物代謝酵素CYP2B6遺伝子多型の影響
3. 学会等名 第93回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Soleman Sani Rachman、呂 兆卿、Ang Sea Meng Jeremy、李 萌、岡田 拓也、原田 浩二
2. 発表標題 PFOS異性体がGC-MSおよびLC-MS/MSによる血中濃度分析に与える影響
3. 学会等名 第92回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 呂 兆卿、原田 浩二
2. 発表標題 日本人女性のビスフェノール類の曝露の経年的推移の解析とリスク評価
3. 学会等名 第92回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊藤 弘明、原田 浩二、春日 好雄、横山 和仁、吉田 輝彦、津金 昌一郎、岩崎 基
2. 発表標題 有機フッ素化合物と白血球DNAメチル化レベルの関連：主成分回帰分析
3. 学会等名 第92回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	原田 真理子 (Harada Sassa Mariko)  (10553399)	京都大学・医学研究科・客員研究員  (14301)	
研究分担者	小林 果 (Kobayashi Hatasu)  (70542091)	三重大学・医学系研究科・講師  (14101)	
研究分担者	藤井 由希子 (Fujii Yukiko)  (80733542)	第一薬科大学・薬学部・教授  (37107)	
研究分担者	藤谷 倫子 (Fujitani Tomoko)  (90836412)	京都大学・医学研究科・研究員  (14301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計1件

国際研究集会 PFAS and AFFF contamination: chemical identification, source identification, and environmental health	開催年 2021年～2021年
---	--------------------

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関		
韓国	ソウル国立大学	ウルチ大学	
インドネシア	インドネシアイスラム大学		