

機関番号：16101

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20590603

研究課題名 (和文) 環境カドミウムの生体影響に関する分子疫学的研究

研究課題名 (英文) Molecular epidemiologic study on the health effects of exposure to environmental cadmium

研究代表者

有澤 孝吉 ARISAWA KOKICHI (徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授)

研究者番号：30203384

研究成果の概要 (和文)：

カドミウム汚染地域の死亡率に関するメタ分析において、腎障害あり群における全死因の標準化死亡比は、女性で有意に上昇しており、腎障害あり群の腎障害なし群に対する統合ハザード比は男女とも1より有意に高かった。また、女性において、腎障害あり群の腎障害なし群に対するがん死亡の統合ハザード比は有意に上昇していた。カドミウム曝露と末梢血中遺伝子発現に関する疫学調査は、曝露群についての調査は終了したが、年齢をマッチさせた高齢の対照群の設定が困難であり、調査がまだ終了していないのが課題である。

研究成果の概要 (英文)：

In a meta-analysis of the mortality rate in cadmium-polluted areas, meta-standardized mortality ratio of all-cause was significantly higher than 100 in women, and the summary hazard ratio of all deaths in the group with cadmium-induced renal dysfunction was significantly higher than those without renal dysfunction, in both sexes. Among women, summary hazard ratio of cancer mortality in the group with cadmium-induced renal dysfunction was significantly increased as compared with the group without renal dysfunction. With regard to an epidemiologic study on the effects of cadmium exposure on gene expression signatures in peripheral blood cells, a field study on the exposed group has finished. However, study on the age-matched control group is still under way.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：衛生学

科研費の分科・細目：社会医学・衛生学

キーワード：カドミウム、DNA マイクロアレイ、メタ分析、死亡率、RT-PCR

1. 研究開始当初の背景

(1) カドミウム汚染地域住民の死亡率に関する

るメタアナリシス

環境カドミウム曝露と死亡率との関連については、1980、1982年の重松（国立公衆衛生院）らの報告以来、多くの調査が行われている。1990年代以降、わが国のいくつかのカドミウム汚染地域において、個人のカドミウム曝露およびカドミウムによる健康影響に関する biological indicator を用い、かつ、曝露集団と対照集団の死亡率を比較した論文が報告されるようになり、これらの総合的な評価が必要となった。

(2) 環境カドミウム曝露により引き起こされる遺伝子発現変化の解析

著者らは、秋田県のカドミウム汚染地域において疫学調査を行い、環境カドミウム曝露の末梢血球中遺伝子発現に及ぼす影響について検討し、酸化ストレス関連遺伝子の発現の変動を報告した（Dakeshita et al., Toxicology 2009）。しかし、この調査では、対象者の血液中、尿中カドミウム濃度から曝露の程度が軽度であることが示唆された。また、曝露群と対照群との間で、高血圧、糖尿病の既往歴、カルシウム拮抗剤の服用割合に差が認められた。

2. 研究の目的

(1) カドミウム汚染地域住民の死亡率に関するメタアナリシス

本研究では、カドミウム汚染地域住民の死亡率に関するメタ分析を実施し、地域間の共通性、相違を明らかにするとともに、統合された SMR (meta SMR)、ハザード比を推定する。

(2) 環境カドミウム曝露により引き起こされる遺伝子発現変化の解析

秋田県のカドミウム汚染地域に居住し、血液、尿中カドミウム濃度の高い女性を対象として疫学調査を行い、末梢血中の遺伝子発現の変化を解析する。同時に、既往歴、薬剤服用歴についての詳細な聞き取りを行い、群間で偏りが生じないように留意する。

3. 研究の方法

(1) カドミウム汚染地域住民の死亡率に関するメタアナリシス

カドミウム汚染地域住民の死亡率に関する

るコーホート研究であり、腎影響の指標（ β 2-microglobulin または総蛋白）を用いており、かつ外部対照地域が設定されているものを含めた。同一地域からの報告が複数ある場合は、最も新しいデータを用いた。meta SMR および統合ハザード比とその 95%信頼区間を推定した。

(2) 環境カドミウム曝露により引き起こされる遺伝子発現変化の解析

平成22年12月に、秋田県大館市周辺のカドミウム汚染地域に居住し、血液中カドミウムまたは尿中 β 2-microglobulin が高い高齢女性8人（平均年齢77.9歳）について疫学調査を行い、血液、尿、末梢血RNAサンプルを採取した。

4. 研究成果

(1) カドミウム汚染地域住民の死亡率に関するメタアナリシス

対馬、石川、富山の3地域のデータを用いたこれまでの結果をまとめると、腎障害あり群における全死因の標準化死亡比 (meta-SMR) は、女性のみで有意に上昇し、腎障害なし群の meta-SMR は男女とも有意に低下していた。一方、腎障害あり群の腎障害なし群に対する統合ハザード比は男女とも1より有意に高かった。男性の腎障害あり群の meta-SMR が高くなかったのは、富山県における低い SMR のためであった。この理由として、富山県の調査では感度・特異度が低い尿中総蛋白が腎障害の指標として用いられていることが考えられ、尿中低分子量蛋白を用いた再評価が待たれる。死因別の解析では、男女をあわせた腎障害あり群のがん死亡の meta-SMR に有意な上昇はみられなかった。一方、女性のみにおいて、腎障害あり群の腎障害なし群に対するがん死亡の統合ハザード比は1.72と有意に上昇していた。

ベルギー、米国、スウェーデンの低濃度汚染地域または一般集団における調査では、尿中カドミウム濃度とがん死亡との関連が報告されているが、尿中濃度は日本の非汚染地域に比べても低い値であり、同列に論じることは不可能と考えられた。

(2) 環境カドミウム曝露により引き起こされる遺伝子発現変化の解析

血液中カドミウム濃度の平均値は $7.4 \mu\text{g/l}$ 、尿中カドミウム濃度の平均値は $8.6 \mu\text{g/l}$ と

高かった。高血圧の既往有りまたは治療中が5人であった他は大きな健康上の問題は認められなかった。共同研究者の協力を得て酸化ストレスマーカー8-OHdGの測定は終了した。年齢をマッチさせた高齢の対照群の調査が難しく、対照についての調査はまだ終了していないのが課題である。

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 16 件)

1. Kitayama A, Arisawa K, Uemura H, Hiyoshi M, Takami H, Sawachika F, Yamaguchi M, Nakamoto M, Hasegawa M, Tanto M, Shima M, Sumiyoshi Y, Morinaga K, Kodama K, Suzuki T, Nagai M, Satoh H. Correlations of fish intake and plasma docosahexaenoic acid levels with each congener of PCDDs/PCDFs/dioxin-like PCBs in blood from the Japanese population. *International Archives of Occupational and Environmental Health* (in press, 2011). 査読有
2. Arisawa K, Uemura H, Hiyoshi M, Kitayama A, Takami H, Sawachika F, Nishioka Y, Hasegawa M, Tanto M, Satoh H, Shima M, Sumiyoshi Y, Morinaga K, Kodama K, Suzuki T, Nagai M. Dietary patterns and blood levels of PCDDs, PCDFs, and dioxin-like PCBs in 1,656 Japanese individuals. *Chemosphere* 82, 656-662, 2011. 査読有
3. Fukumoto A, Hashimoto T, Mori K, Tsuda Y, Arisawa K, Kagami S. Head circumference and body growth in autism spectrum disorders. *Brain and Development* (in press, 2011). 査読有
4. Kenji Wakai, Nobuyuki Hamajima, Rieko Okada, Mariko Naito, Emi Morita, Asahi Hishida, Sayo Kawai, Kazuko Nishio, Guang Yin, Yatami Asai, Keitaro Matsuo, Satoyo Hosono, Hidemi Ito, Miki Watanabe, Takakazu Kawase, Takeshi Suzuki, Kazuo Tajima, Keitaro Tanaka, Yasuki Higaki, Megumi Hara, Takeshi Imaizumi, Naoto Taguchi, Kazuyo Nakamura, Hinako Nanri, Tatsuhiko Sakamoto, Mikako Horita, Koichi Shinchi, Yoshikuni Kita, Tanvir Chowdhury

- Turin, Nahid Rumana, Kenji Matsui, Katsuyuki Miura, Hirotsugu Ueshima, Naoyuki Takashima, Yasuyuki Nakamura, Sadao Suzuki, Ryosuke Ando, Akihiro Hosono, Nahomi Imaeda, Kiyoshi Shibata, Chiho Goto, Nami Hattori, Mitsuru Fukatsu, Tamaki Yamada, Shinkan Tokudome, Toshiro Takezaki, Hideshi Niimura, Kazuyo Hirasada, Akihiko Nakamura, Masaya Tatebo, Shin Ogawa, Noriko Tsunematsu, Shirabe Chiba, Haruo Mikami, Suminori Kono, Keizo Ohnaka, Ryoichi Takayanagi, Yoshiyuki Watanabe, Etsuko Ozaki, Masako Shigeta, Nagato Kuriyama, Aya Yoshikawa, Daisuke Matsui, Isao Watanabe, Kaoru Inoue, Kotaro Ozasa, Satoko Mitani, Kokichi Arisawa, Hirokazu Uemura, Mineyoshi Hiyoshi, Hidenobu Takami, Miwa Yamaguchi, Mariko Nakamoto, Hideo Takeda, Michiaki Kubo, Hideo Tanaka for the J-MICC Study Group. Profile of Participants and Genotype Distributions of 108 Polymorphisms in a Cross-sectional Study of Associations of Genotypes with Lifestyle and Clinical Factors: A Project in the Japan Multi-institutional Collaborative Cohort (J-MICC) Study. *Journal of Epidemiology* (in press, 2011). 査読有
5. Uemura H, Arisawa K, Hiyoshi M, Dakeshita S, Kitayama A, Takami H, Sawachika F, Yamaguchi M, Sasai S. Congener-specific body burden levels and possible determinants of polybrominated diphenyl ethers among general inhabitants in Japan. *Chemosphere* 2010:79(7), 706-712. 査読有
 6. Arisawa K, Soda M, Ono M, Uemura H, Hiyoshi M, Suyama A. Trends of incidence rate of adult T-cell leukemia/lymphoma in an HTLV-1 endemic area in Japan. *International Journal of Cancer* 125(3) 737-738, 2009. 査読有
 7. Uemura H, Arisawa K, Hiyoshi M, Kitayama A, Takami H, Sawachika F, Dakeshita S, Nii K, Satoh H, Sumiyoshi Y, Morinaga K, Kodama K, Suzuki T, Nagai M, Suzuki T. Prevalence of metabolic syndrome associate with body burden levels of dioxin and related compounds among general inhabitants in

Japan. Environmental Health Perspectives 117(4), 568-573, 2009.
査読有

8. Dakeshita S, Kawai T, Uemura H, Hiyoshi M, Oguma E, Horiguchi H, Kayama F, Aoshima K, Shirahama S, Rokutan K, Arisawa K. Gene expression signatures in peripheral blood cells from Japanese women exposed to environmental cadmium. Toxicology 257(1,2), 25-32, 2009.
査読有

9. Hiyoshi M, Konishi H, Uemura H, Matsuzaki H, Tsukamoto H, Sugimoto R, Takeda H, Dakeshita S, Kitayama A, Takami H, Sawachika F, Kido H, Arisawa K. D-dopachrome tautomerase is a candidate for key proteins to protect the rat liver damaged by carbon tetrachloride. Toxicology 255(1,2), 6-14, 2009. 査読有

10. Nakagoe T, Matsuo T, Nakamura S, Ryu C, Murakami G, Arisawa K. Risk factors preventing success of a minilaparotomy approach in the resection of colorectal cancer. Digestive Surgery 26(3), 236-242, 2009. 査読有

11. Uemura H, Arisawa K, Hiyoshi M, Satoh H, Sumiyoshi Y, Morinaga K, Kodama K, Suzuki T, Nagai M, Suzuki T. Associations of environmental exposure to dioxins with prevalent diabetes among general inhabitants in Japan. Environmental Research 108(1), 63-68, 2008.
査読有

12. Uemura H, Arisawa K, Hiyoshi M, Satoh H, Sumiyoshi Y, Morinaga K, Kodama K, Suzuki T, Nagai M, Suzuki T. PCDDs/PCDFs and dioxin-like PCBs: recent body burden levels and their determinants among general inhabitants in Japan. Chemosphere 73(1), 30-37, 2008. 査読有

13. Arisawa K, Uemura H, Satoh H, Sumiyoshi Y, Morinaga K, Kodama K, Suzuki T, Nagai M, Suzuki T. Dietary intake of PCDDs/PCDFs and coplanar PCBs among the Japanese population estimated by duplicate portion analysis: a low proportion of adults exceed the tolerable daily intake.

Environmental Research 108(2), 252-259, 2008. 査読有

14. Uemura H, Yasui T, Miyatani Y, Yamada M, Hiyoshi M, Arisawa K, Irahara M. Circulating profiles of osteoprotegerin and soluble receptor activator of nuclear factor κ B ligand in postmenopausal women. Journal of Endocrinological Investigation 31(2), 163-168, 2008. 査読有

15. Uemura H, Yasui T, Miyatani Y, Yamada M, Hiyoshi M, Arisawa K, Irahara M. Circulating osteoprotegerin associates with age and systolic blood pressure but not with lipid profile or fasting glucose in postmenopausal women. Menopause 15(1), 180-184, 2008. 査読有

16. Fukumoto A, Hashimoto T, Ito H, Nishimura M, Tsuda Y, Miyazaki M, Mori K, Arisawa K, Kagami S. Growth of head circumference in autistic infants during the first year of life. Journal of Autism and Developmental Disorders 28(3), 411-418, 2008. 査読有

[学会発表] (計 14 件)

1. 上村浩一、日吉峰麗、山口美輪、中本真理子、武田英雄、高見栄喜、北山 淳、澤近房和、十田朋也、有澤孝吉. 血管脈派伝播速度と体格指標との関係についての検討
J-MICC Study 徳島地区のデータより. 第 56 回四国公衆衛生学会・研究発表会 2011. 2. 4、高松

2. 上村浩一、日吉峰麗、山口美輪、中本真理子、武田英雄、嵩下 賢、高見栄喜、北山 淳、澤近房和、十田朋也、有澤孝吉、J-MICC Study Group. ADIPOQ および ADRB3 遺伝子多型が自然閉経年齢に及ぼす影響についての検討. 第 21 回日本疫学会学術総会 2011. 1. 22、札幌

3. 上村浩一、高見栄喜、山口美輪、十田朋也、中本真理子、武田英雄、 . 閉経後女性の動脈スティフネスに影響を及ぼす因子の検討 第 69 回日本公衆衛生学会総会 2010. 10. 27-29、東京.
4. 有澤孝吉. わが国の一般集団におけるダイオキシン類の血液中濃度および摂取量と関連要因 -ダイオキシン類の人への蓄積量調査の結果から-. 第 80 回日本衛生学会学術総会、仙台. 2010. 05. 10.
5. 上村浩一、日吉峰麗、北山 淳、高見栄喜、澤近房和、山口美輪、嵩下 賢、有澤孝吉. 日本の一般住民におけるポリ臭素化ジブフェニルエーテルの蓄積状況についての検討 第 80 回日本衛生学会・学術総会 2010. 5. 9-11、仙台.
6. 北山 淳、有澤孝吉、上村浩一、日吉峰麗、高見栄喜、澤近房和. 我が国の一般環境住民におけるダイオキシン異性体別の DHA との関連. 第 53 回中国四国合同産業衛生学会、徳島. 2009. 11. 22.
7. 有澤孝吉. ダイオキシン類および残留性有機汚染物質の健康リスク評価: 現状と課題. 第 53 回中国四国合同産業衛生学会、徳島. 2009. 11. 22
8. 上村浩一、高見栄喜、武田英雄、有澤孝吉. 閉経後骨粗鬆症・骨量減少婦人への骨吸収抑制剤の骨密度反応性を左右する因子の検討. 第 68 回日本公衆衛生学会総会、奈良, 2009. 10. 21-23.
9. 早田みどり、岩永正子、宮崎泰司、山田恭暉、有澤孝吉、関根一郎、陶山昭彦. 長崎県 HTLV-1 高汚染地域における ATL/ATLL 罹患率のトレンド解析. 第 2 回 HTLV-1 研究会、東京, 2009. 8. 31.
10. Midori Soda, Masako Iwanaga, Yasushi Miyazaki, Yasuaki Yamada, Kokichi Arisawa, Ichiro Sekine Akihiko Suyama. Trend of ATL/ATLL Incidence in an HTLV-1 endemic

area in Nagasaki, Japan. The 31st Annual Meeting of International Association of Cancer Registries, New Orleans, June 3-5, 2009.

11. 上村浩一、日吉峰麗、嵩下 賢、北山 淳、高見栄喜、澤近房和、有澤孝吉、佐藤洋、住吉好雄、森永謙二、児玉和紀、鈴木隆一郎、永井正規、鈴木継美. 日本の一般環境におけるダイオキシン曝露とメタボリック症候群の有病状況との関係の検討. 第 79 回日本衛生学会総会、東京、2009. 3. 31.

12. 日吉峰麗、小西博昭、上村浩一、松崎英樹、塚本秀雄、杉本龍亮、武田英雄、嵩下賢、北山 淳、高見栄喜、澤近房和、木戸博、有澤孝吉. D-ドーナパクロムトートメラゼは、四塩化炭素により損傷を受けたラット肝を保護する候補タンパク質である. 第 79 回日本衛生学会総会、東京、2009. 3. 31.

13. 上村浩一、高見栄喜、武田英雄、有澤孝吉. 予防的両側卵巣摘出の血中脂質濃度への長期の影響についての検討. 第 67 回日本公衆衛生学会総会、福岡、2008. 11. 5-7.

14. 嵩下賢、河合智子、上村浩一、日吉峰麗、武田英雄、小熊悦子、堀口兵剛、香山不二雄、青島恵子、白濱敏、六反一仁、有澤孝吉. 環境中カドミウム曝露による末梢血球細胞の遺伝子発現の変動. 第 237 回徳島医学会総会、徳島、2008. 8. 3.

[図書] (計 1 件)

有澤孝吉. 国際感染症と公衆衛生 感染の疫学. 医科細菌学改訂第 4 版, 南江堂, 251-256, 2008.

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

○取得状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

<http://www.med.tokushima-u.ac.jp/article/0015244.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

有澤 孝吉 (ARISAWA KOKICHI) (徳島大学・
大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・
教授)

研究者番号：30208884

(2) 研究分担者

上村 浩一 (UEMURA HIROKAZU) (徳島大学・
大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・准
教授)

研究者番号：50346590

日吉 峰麗 (HIYOSHI MINEYOSHI) (徳島大学・
大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・特任
助教)

研究者番号：30366162

(3) 連携研究者

西条 旨子 (NISHIJO MUNeko) (金沢医科
大学・医学部・准教授)

研究者番号：40198461