

本田財団レポート No.86

老化とガンの原因を理解する：環境が果たす役割

カリフォルニア大学バークレー校教授

ブルース・N・エイムス

Understanding the Causes of Aging and Cancer:

The Role of the Environment

Bruce N. Ames

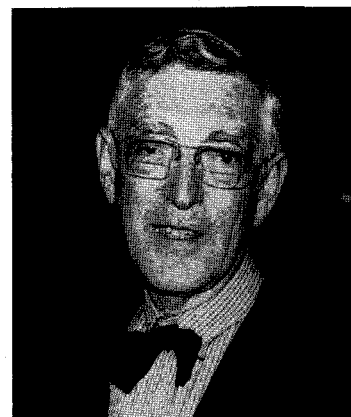
Professor, University of California at Berkeley

ブルース・N・エイムス

カリフォルニア大学バークレー校
生化学・分子生物学部教授

Bruce N. Ames

Professor, University of California, Division of
Biochemistry and Molecular Biology
Berkeley, California



■略歴

- 1928 アメリカ、ニューヨークに生まれる。
- 1950 コーネル大学文学士
- 1953 カリフォルニア工科大学博士
- 1953～68 米国国立衛生研究所、微生物遺伝学部門チーフ
- 1976～82 米国国立癌研究所理事
- 1968～ カリフォルニア大学バークレー校、
生化学・分子生物学部教授
- 1983～89 カリフォルニア大学バークレー校、生化学部学部長

■受賞歴

- 1985 ゼネラル・モーターズ癌研究財団賞
- 1991 アメリカ化学者協会ゴールドメダル賞
- 1992 アメリカ老人学会グレン財団賞
- 1995 ラブレース賞（環境衛生分野での優秀な研究を対象）

■会員

- 全米科学アカデミー
- 王立スウェーデン科学アカデミー
- 日本癌学会

●著書、論文：約350

■Personal History

- 1928 Born in New York, U.S.A
- 1950 B.A., Cornell University
- 1953 Ph.D., California Institute of Technology
- 1953～68 Chief, section of microbial genetics, National Institutes of Health
- 1976～82 Member of the board of directors of the National Cancer Institute (National Cancer Advisory Board)
- 1968～ Professor, Biochemistry and Molecular Biology, University of California, Berkeley
- 1983～89 Chairman, Biochemistry Department, University of California, Berkeley

■Awards

- 1985 The General Motors Cancer Research Foundation Prize
- 1991 The Gold Medal Award of the American Institute of Chemists
- 1992 The Glenn Foundation Award of the Gerontological Society of America
- 1995 The Lovelace Award for Excellence in Environmental Health Research

■Memberships

- The National Academy of Sciences (U.S.A.)
- The Royal Swedish Academy of Sciences
- Japan Cancer Association

●His 350 scientific publications have resulted in his being the 23rd most-cited scientist in all fields (1973-1984).

老化とガンの原因を理解する：環境が果たす役割

1996年11月15日

第17回本田賞授与式記念講演

1996年度本田賞受賞者

カリフォルニア大学バークレー校教授

ブルース・N・エイムス

アブストラクト

疫学調査により、癌の発生率の低下に重大な影響を与えると思われる幾つかの要因が確認されている。喫煙の制限、果実や野菜の摂取の増加、それに感染の抑制がこれである。他の要素としては、強烈な太陽光線の被曝の回避、肉体的活動の増強、アルコールや場合によっては赤肉の摂取の抑制がある。多くのタイプの癌のリスクはすでに引き下げることができ、さらに引き下げうる可能性も大である。米国では、肺癌（その 90 パーセントは喫煙によるものであるが）を分析から除外すれば、あらゆる癌を合計した、癌による死亡率が低下しつつある。我々は、癌の原因に関する研究を検討して、多くの癌がなぜ予防できるかという理由を示す。

極めて微量の DDT のような合成化学物質が、人間の癌の重大な誘因であるという考え方を証明できる証拠はないが、化学物質の汚染に関する一般の関心と資源の配分は非常に大きい。これは、一つには、標準のリスクアセスメントに、動物による大量投与の癌試験からの限られたデータに基づく直線的補外法を使用するためである。この試験は最大耐性許容量で行われており、少量の合成化学物質や産業汚染物質の摂取が人間の癌と関連していると一般的に誤解されている。合成化学物質か天然の化学物質かに関係なく、試験される化学物質の約半分は、このように大量投与されると、げっし類にとって発癌性物質となる。人間の食物中にある化学物質のほとんどすべては、自然界にあるものである。たとえば、我々が食事を通じて摂取する農薬の 99.99 パーセントは、昆虫やその他の捕食者を近づけぬために植物中に天然に存在するものである。最大耐性許容量で試験される天然の農薬の半分は、げっし類に対して発癌性を有する。食品を調理することで、多数の天然の食物化学物質が生じる。たとえば、炒ったコーヒーには、千種類以上の化学物質が含まれており、27 種類の化学物質が試験され、そのうちの 19 種類の化学物質がげっし類に対して発癌性を持つ。

げっし類に対する生物検定で陽性の結果がでる頻度が高い理由は、最大耐性投与量での試験のためであり、これは慢性的な細胞の殺害と置換を引き起こす原因となる場合が多く、大量投与に限定される癌のリスク要因である。あるがままの状態でのリスクアセスメントが、大量投与自体の影響を無視する直線補外法を使用するため、低投与量の危険が誇張される場合が多い。

癌の傾向

国立癌研究所 (National Cancer Institute) の 1993 年の「監視、疫学、と最終結果計画」(Surveillance, Epidemiology, and End-Results Program, SEER[1]) によれば、癌は、1993 年の米国における若死延べ人数の 23 パーセント、約 53 万人の死亡の原因になっている。4 つの主要な癌、肺癌、結腸直腸癌、乳癌と前立腺癌が、死亡原因の 55 パーセントを占める。米国における癌の死亡率は、年齢調整を行い肺癌を除外すると、低下している。あらゆる癌（肺癌と気管支癌を除き）を総合した年齢調整後の死亡率は、1959 年から 1990

年までに 14 パーセント低下した。喫煙は、肺癌の 9 割を引き起こすことに加えて、口腔癌、食道癌、膵臓癌、腎臓癌、さらに恐らく結腸癌の誘因にもなっている。これらを考慮すれば、低下率はさらに大きくなる。

Peto 氏ら[2]は、同じ結論に至った。「先進諸国において癌の死亡には伝染性があると一般的に信じられているが、タバコの影響を除外すればこれは神話である。タバコが原因の癌の死亡は多くの国で増大しており、ある国ではついに減少し始めている。しかし、タバコに起因する癌の死亡を除外すると、その他の癌による死亡率は、どちらかと言えば低下しつつある。

新たに癌と診断された人の数（発病率）は、ある種の癌については増大している。癌の原因に関する総合的な研究で、Doll 氏と Peto 氏[3]は、発病率を単独にそれだけを取り上げるべきではないと指摘し、その理由として疾患に関して報告された発病率は、その症例の登録と診断の改善による増加を反映している可能性があるからであると述べた。たとえば、死亡率の大きな増加を伴わない年齢調整後の前立腺癌の発生が急速に増加するのは、良性の前立腺肥大に対する前立腺切除を行う間のスクリーニングの増加と偶発的な検出によるものである[4]。Devesa et al.[5]は発病率と死亡率を部位別に詳細に論じている。

癌のリスクの主な要因

突然変異が形成される場合の 2 つの極めて重要な要因は、DNA 障害（DNA が損傷を受けるときに生ずる）と細胞分裂（DNA の障害を突然変異に変える）である。腫瘍の発生を引き起こす可能性のある障害、または細胞分裂を増大する原因物質が突然変異を増加させ、その結果、癌の発生を増加させる（下記参照）[4,6-8]。細胞分裂を刺激するホルモンは、癌の発病率を増加させる（たとえば、乳癌におけるエストロゲンや前立腺癌の場合のテストステロンである）。ホルモンは、人間の癌の約 20 パーセントのリスク要因であり得る[4,6]。

酸化損傷と老化の変成疾患。老化とそれによる変成疾患（例えば癌）は、DNA と他の高分子に対する酸化損傷の蓄積が主たる要因のように思われる[9]。通常の代謝の副産物、たとえば、過氧化物、過酸化水素、ヒドロキシル基であるが、これらは、放射線が作る同一の酸化突然変異原である[10]。DNA の酸化損傷は、老化とともに蓄積するため、ネズミが年をとるまでに（2 年）、細胞あたり約百万の DNA 損傷を受けるが、それは若いネズミの場合の約 2 倍である[9]。また、突然変異は、年齢とともに蓄積する。DNA には無数の抗酸化体があるが、通常の代謝において抗酸化体による防御が十分でないために酸化される。細胞内部で製造される酸化体は、蛋白質のみならず DNA にも損傷をあたえる可能性がある[11]。早発の老化現象に関連する 2 つの人間疾患、Werner 症状と早老症において、酸化蛋白質が通常よりも非常に高率で蓄積する[11]。

慢性的感染による慢性的炎症の結果、食細胞から酸化突然変異原が放出され、以下に論

じる癌の重要な誘因となる。

酸化損傷に対する抗酸化防御には、ビタミン C、E、さらにカロチノイドなどがある。喫煙、バランスの悪い食事、慢性的炎症などの癌の重要な外部危険要因が消滅すれば、癌が発生する年が遅くなり、通常の代謝過程で引き起こされる癌の割合が増加する。

食事。Doll 氏、Peto 氏[3]など[6]は、食事が、癌のリスクの約 3 分の 1 の原因であると推定しており、現在の研究では次第に特定の要因が明らかになりつつある。

カロリーまたは蛋白質の制限による癌の予防。げっし類に対しカロリー制限食を与えれば、任意の給食と比較して腫瘍の発生が著しく低下し、寿命が長くなる[12-14]。蛋白質の制限については、研究の範囲はより狭いが、げっし類への影響が類似しているように思われる[15]。老化と癌に対する食事制限の顕著な影響についてのメカニズムの理解が次第に明確になりつつあるが、それは酸化損傷と細胞分裂が大きく減少しているためであろう。人間での制限に関する疫学的な証拠は少ないが、人間の癌における成長制限の重要性は、背の高い人の間に乳癌が高率で発生することを示す疫学調査で裏付けられている[16,17]。例えば、日本の女性は、今では背が高く、月経開始も早期であり、さらに乳癌の発病率も増加している。また、各国の乳癌の発病率の相違、と各国の長期的傾向の相違の多くは、成長率と成長した成人の背丈の推移と相関性がある[18]。

果実と野菜の摂取による癌の予防。果実と野菜の適切な摂取は、癌、心臓血管疾患、白内障、脳と免疫性機能障害などの、危険度が比較的低い変成疾患と関連している[9]。疫学の文献のなかから約 200 の研究を検討したが、果実や野菜の不適切な摂取と癌との間に一貫した関連性があることが判明した[19-21]。果実と野菜の摂取が最も低い人口集団の 4 分の 1 は、摂取の高い人口集団と比較して、ほとんどの種類の癌（肺、喉頭、口腔、食道、胃、結腸、直腸、腎臓、膀胱、頸、卵巣）にかかる危険性が約 2 倍である。ホルモンに係る癌については、果実と野菜の摂取の予防効果は弱く、それほど一貫していない。乳癌に関する予防効果は、30 パーセント程度と思われる[16,19,22]。実験室における研究では、ビタミン C と E、ならびにカロチノイドなどの抗酸化体が、果実と野菜による有益な効果の大部分を占めている[9]。しかし、疫学者は、他の重要なビタミンや、果実や野菜の成分の中にある抗酸化体を食事から吸収する効果を切り離すことに困難を感じている[23,24]。

果実や野菜の中の多数の化合物が、抗酸化体に加えて癌の縮小の重要な誘因となりうる。葉酸が特に重要なものかも知れない。人間が葉酸をわずかししか摂取しないと、染色体の破損[25,26]、成人における認識能力の欠陥、心臓疾患[25]、腺腫、結腸癌などの原因となる[27-29]。げっし類を使用するモデルで低葉酸の摂取量が少なければ、染色体の破損の原因となり[30]また腫瘍発症の増加の原因となる[31]。葉酸は、DNA の合成に欠くことのできないものである。母親の葉酸塩欠乏症は、先天的神経管欠陥症と関連する[32]。葉酸塩欠乏症は、人間の DNA へのウラシルの大量移入（細胞当たり 4 百万個）の原因となり、また

染色体の破損の原因となる[25]。dUMP の dTMP の不十分なメチル化、とその後のDNAポリメラーゼによるDNAへのウラシルの移入は、同じメカニズムである。DNA内のウラシルの修復中に一過性のニック（切れ目）が形成される。2つの相対するニックが染色体の破損を誘発することがある。DNA内の高レベルのウラシルと微小核の頻度数（染色体破損の測定）は、ともに葉酸塩の管理によって逆転する。高レベルのDNAウラシルと染色体の破損は、癌の危険と人間の葉酸塩欠乏症と関連する認識能力欠陥の増加の誘因となる場合がある。葉酸摂取量の不足は、米国における食事に共通のものである。米国の人口の約 15 パーセント[33]の葉酸摂取量は、染色体の破損が見られるレベルにある[25]。都会に住む低所得の主にアフリカ系アメリカ人の家庭における青年[34]と高齢者[35]に関する研究では、約半数がそのレベルにあることが分かっている。

葉酸塩とアスコルビン塩酸に加えて、他の多くの微量栄養素が、DNA損傷の予防と修復、さらにそれによる長期の健康の維持のための重要な役割を果たしているように思われる。ビタミンB12の不足は、葉酸塩をメチルTHFとして閉じこめることになり、それにより、機能的葉酸塩欠乏症や心臓疾患を招くホモシステイン[36]とDNAへのウラシルの誤移入[37]の原因となる。ナイアシンは、DNAの損傷に対するポリADPリボースの予防策として、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドのレベルを維持することにより、DNA鎖の破損修復に貢献する[38]。その結果、ナイアシン（一部の人口集団の15パーセントが不足している[39]）、葉酸塩、と食事における酸化体の不足は、相互依存的に、DNAの合成と修復に悪影響を与えるように作用する場合がある。果実や野菜が不足する食事は、葉酸塩、酸化体、（たとえば、アスコルビンサン塩）、さらに他の多くの微量栄養素が共通して低く、またその結果として著しい量のDNA損傷が起こり、その上高い癌発病率となる[6,19,40]。他方、厳格な菜食主義者は、B12欠乏症にかかる危険が大きい[36]。

*食事のその他の面。*疫学調査で、癌予防のためには果実や野菜を摂取することが有益であることが非常に明確に判明しているが、動物（植物ではなく）の脂肪と赤肉は、乳癌、結腸癌、前立腺癌の発生を増大する可能性があることが、強力な国際協力調査研究で判明している[41]。しかし、大規模な将来を見通した調査は、一貫して脂肪摂取と乳癌との関連性が少ないか、または関連性がないことを示している[16]。動物性脂肪と赤肉の摂取は、国際的には、結腸癌の危険性と相関関係があるが、脂肪摂取との関係は、ほとんどの症状対照調査とコホートスタディで明らかにされていない[42,43]。すなわち肉の摂取との関連性の方が一貫性があるように思われる[43-46]。動物性脂肪と赤肉の摂取は、前立腺癌の危険と関連する[45,47]。この関連性のメカニズムは明確でないが、内生的なホルモンのレベル[4]で脂肪の食事から摂取することの影響、結腸粘膜への胆汁酸の局所的な影響、調理された肉が発生する発癌性物質の影響、赤肉からの過剰な鉄分の摂取などを含むと思われる。過剰な鉄分の吸収、特に肉からのヘム鉄分は、証明されていないが、活性酸素[9]を作り出す納得の行く要因である。食事的要素に起因する結腸癌の発病率には、大きな地理的相違があるが、おそらく、多くの研究において結腸癌のリスクに逆比例している肉体的活動の

相違のためであろう[48-50]。植物系の食品からのみ得られる食物繊維は、結腸癌のリスクの低下に貢献する[51]。また、植物系食品は、エストロゲンホルモンと競合することにより、抗エストロゲンとして作用する非常に様々な弱いエストロゲンを含む[20,24,52]。

アルコール飲料は、炎症、肝硬変、ならびに肝臓癌の原因となる[53]。アルコールは、口腔癌と食道癌の重要な原因であり、また喫煙と相互作用的に働き、さらに結腸直腸癌を誘発する可能性がある[29,54]。

食品の調理は、癌のもっともらしい誘因である。調理することで、広範で様々な化学物質が生じる。げっし類に対して腫瘍の原因となる化学物質の4つのグループが、突然変異誘発力、潜在的力、または濃度の点で注意を引いている。ニトロソアミン、異種冠状化合物アミン、多環式炭化水素、フルフラールと類似のフランがそれである。調理に関する疫学調査は困難であり、今までのところ、人間に対する発癌効果を評価することは不適切である[56]。

タバコ。喫煙は、癌の約3分の1に寄与しており、心臓疾患の約4分の1、さらに米国における年間約40万人の若死の原因である[57]。タバコは、肺、腎臓、口、咽頭、膀胱、胃、喉頭、食道[2]などの癌、また可能性としては結腸癌の既知の原因である[58-60]。タバコは、癌以外の疾患でさらに多くの死亡原因になっている。生活環境における癌の原因としてのタバコの煙については、立証するものがさらに希薄である。研究によると、生活環境のタバコの煙が原因となる癌には、最高3,000件の症例があると推定されている[61,62]が、この推定は論争の対象となっている[63]。

タバコの喫煙から発癌するメカニズムは、十分には理解されていない。煙には様々な突然変異原とげっし類に対する発癌性物質が含まれており、また喫煙は厳しい酸化ストレスであり、肺の炎症の原因となる。タバコの煙の中の酸化体は、主として窒素酸化物であり、身体の抗酸化体を枯渇させる。したがって、喫煙者は喫煙しない人よりも、血液中のアスコルビン酸塩のレベルを同一に保つために、アスコルビン酸塩を2~3倍吸い込む必要があるが、それはほとんどできない[64-66]。不適切な食事をし喫煙する男性は、肉体内のDNAと精子のDNAの両方に損傷を与える。食事上のアスコルビン酸塩のレベルが、精液のアスコルビン酸塩を適正なレベルに保つために不十分である場合、精子のDNAの酸化による損傷は2.5倍に増加する[67]。血漿中のアスコルビン酸塩の不適切な濃度は、独身男性、貧者、と喫煙者に共通のものである[68]。父親の喫煙は、子孫における先天的欠陥症と小児期の癌の危険性を増加する可能性がある[69]。

慢性的感染による炎症による癌。免疫系の白血球と他の食細胞は、強力な突然変異誘発性の酸化体で、細菌、寄生虫、とウイルスに感染した細胞を破壊することによりこれと戦う。酸化体は感染による直接的な死亡から人間を保護するが、同時にDNAと突然変異に酸化損傷を与え、代償的な細胞分裂による慢性的な細胞殺傷の原因となり[70,71]、それにより発癌プロセスを誘発することになる。抗酸化体は、慢性的炎症の病状をいくらか

抑制するように思われる[9]。

強力な突然変異誘発性酸化体でまた硝酸塩類であるペルオキシ亜硝酸塩が、食細胞の活性化中に、 NO と O_2^- の近拡散限界反応により形成される。食細胞により誘発される慢性的炎症が、癌と他の変性疾患の主たる誘因である。ガンマ・トコフェロール (gT) (米国人の食物におけるビタミン E の主たる形態) とアルファ・トコフェロール (aT) (補助剤の主形態) がどのようにして、ペルオキシ亜硝酸エステルにより誘発される脂質酸化に対して防御するかについて我々は調査した[72]。ペルオキシ亜硝酸エステル、または $\cdot\text{NO}$ と O_2^- -ジェネレーター SIN-1 に曝されるリポソームにおける脂質ヒドロペルオキシド形成は、aT よりもより効果的に gT によって抑制された。しかし、gT は、リポソームと人間の低濃度のリポ蛋白質の両方において、それぞれ、 $\approx 50\%$ と $\approx 75\%$ の歩留まりで、求核性 5 の位置で硝化され、aT の存在によって影響されなかった。この結果は、aT の抗酸化体としての作用にも関わらず、gT がペルオキシ亜硝酸エステルから生じた亜硝酸類 4 r を効果的に除去するために必要とされることを示唆している。我々は、gT が、生物内で膜溶解性の求電子性窒素酸化物と他の求電子性突然変異原に対するトラップとして働き、aT においてブロックされる求核性 5 の位置を通して、安定した炭素中心の付加物を形成するものと仮定する。食物性 aT の多量の投与は、血漿と他の組織における aT を置換するので、aT のみでビタミン E を補充するという現在の知識は再考されるべきである。

我々は、慢性的な感染は、世界の癌の約 3 分の 1 の誘因であると推定する。B 型肝炎と C 型ウイルスは、アジアとアフリカにおいて、最も一般的な癌の 1 つである肝臓癌を誘発する慢性的炎症の主原因である[73-75]。B 型肝炎と C 型ウイルスは、世界規模で約 5 億人の人々に感染している。世界の肝臓癌の約半分は中国で発症している[76]。生まれたときにワクチンを受けることは、乳児にとり肝臓癌を減らすために潜在的に効果的な方法であり、台湾では、B 型肝炎に対して日常的に行われることである。突然変異誘発性のカビの毒素、アフラトキシンは、カビの生えたピーナッツやトウモロコシ製品に見られるもので、肝臓癌の発生において慢性的な肝炎の感染と相互に作用し合うものである[77-79]。

もう一つの重要な慢性的感染は、エジプトやアジアで流行している住血吸虫性皮膚炎である。エジプトでは、腎臓内に寄生する住血吸虫の卵が炎症と腎臓癌の原因となる。アジアでは、結腸の粘膜に寄生する *S. japonicum* の卵が炎症の原因となるが、結腸癌との関連を疫学的に証明するものが限られている[80]。肝吸虫であるネコ肝吸虫がタイとマレーシアの何百万という人々に感染している。吸虫は胆管に寄生し、胆管癌の危険を増大する[80]。*Chlonarchis sinensis* は中国の何百万という人々に感染し、胆管癌のリスクを増大している[80]。*Helicobacter pylori* バクテリアは世界の人口の 3 分の 1 以上の人の胃に感染して、胃癌、潰瘍と胃炎の主要原因となっている[80]。米国では、感染は多くの場合無症候性であり、また炎症は少なくとも部分的に抑制され、おそらく食事性の抗酸化体の適切なレベルまで抑制できることを示唆している[81]。

頸部癌の主要危険要因である人間の乳頭種ウイルスは、炎症のメカニズムにより作用し

ていないように思われる[82]。ウイルスを伝搬する効果的な方法としての性的な接触により広がる。

非感染源から生ずる慢性的炎症もまた癌を発生する可能性がある。たとえば、アスベストに曝されることで慢性的な炎症を起こすということは、アスベストが肺癌の重要な危険要因であるという主な理由になる[83,84]。

ホルモン。Henderson 氏、Pike 氏とその同僚は、ホルモンと癌に関する広範な文献を検討した。その文献は、内因的再生産ホルモンが癌における重要な役割を演じており、乳房、前立腺、卵巣、子宮内膜を含むおそらくすべての癌の 3 分の 1 もの誘因になっていることを示している[4]。ホルモンが作用して細胞分裂の原因となるように思われる[85]。

癌の危険に関する重要度の低い誘因

我々は、遺伝的な要素、太陽光線の被曝、医学治療などの癌に対して重要度の低い誘因について、別の機会に、論じたことがある[6]。ここでは、職業と汚染について論じる。その科学的な論拠を明確にする必要があるからである。

職業。世界保健機構の国際癌研究機関(The International Agency for Research on Cancer of the World Health Organization)が、ある範囲の化学物質への暴露による人間に対する潜在的な癌のリスクを評価した[86]。人間に対する発癌性について十分なる証拠を持つものとして、この機関が評価した 60 種類の化学物質と化学混合物の内の半分が、職業的な暴露によるものであり、高レベルで慢性的に暴露を受ける少人数のグループに集中する傾向がある。これは「ゴム産業」または「コークスの生産」、さらに特定の芳香性アミン、石油化学物質、と金属への暴露などの作業場での暴露である。どの程度の癌が職業上の暴露に起因するかが議論の争点となったが、数パーセントというのが妥当な推定であった。Doll 氏と Peto 氏[3]は、暴露の歴史や現在の暴露に関する正確なデータがないことなど、さらに社会経済学的状況や喫煙のような複雑な要因などから、このような推定を行うことの難しさを論じている。職業に起因する癌の割合に関する Doll 氏と Peto 氏の推定の中では、明らかに肺癌が最大のものであった。肺癌の原因とし喫煙が傑出していることは、アスベストのような物質による特定作業場での暴露に関する割合の解釈を混乱させるものである。すなわちアスベストは、喫煙の影響に単に加算すると言うよりむしろ掛け算をする必要があるように思われるものである。Doll 氏と Peto 氏[3]は、アスベストが職業上の癌の高い割合の原因となるものであるが、アスベストが関係する癌の最近の推定値が低下していると推定している[87,88]。

職場における物質への暴露は、食品、大気、または水中での他の化学物質への暴露と比較した場合に高い可能性がある。過去の職業上の暴露は、たいていの場合高いものであるが、比較的少量の量的補外法が大量投与のげっし類に対する試験から大量投与の職業上の

暴露までのリスクアセスメントに必要なかも知れない。職業上の癌は、高レベルの暴露を受ける少人数のグループに集中しているので、それを確認できればその危険を管理し除去する機会はある。しかし、職業安全衛生管理局(The Occupational Safety and Health Administration)は、環境保護局(EPA)のような他の連邦政府機関と異なり、人間に対する潜在的な発癌性物質である化学物質を殆ど規制していない。OSHA が許容できる暴露限度として規制する 75 種類のげっし類に対する発癌性物質について、我々は、最近、げっし類に対する発癌性投与量と作業員に許容される投与率を比較する指標に基づき、潜在的な発癌性危険にランク付けをした[89]。9 種類の化学物質については、許容される暴露量がげっし類に対する発癌性物質の投与量の 10 倍以内であり、17 種類の化学物質については、10 倍から百倍も低いことが分かった。これらの数値は、他の連邦政府機関により規制される推定に基づくリスクと比較して高いものである。作業員が暴露する追加 120 種類のげっし類に対する発癌性物質については、OSHA の許容暴露限度がないが、そのことは発癌現象のメカニズムに関するさらなる規制当局の注意と研究の必要性を示唆するものである。

環境汚染。一般大衆の多くは、癌の主要原因である合成汚染物質を恐れているが、この恐怖は誤解に基づくものである。合成汚染物質に関する環境保護局の最悪の場合のリスクの推定値は、真のリスクであると仮定しても、環境保護局が規制により予防できる癌の割合はわずかなものであろう[90]。さらに、疫学調査または汚染物質に関する調査は、低レベルの暴露に関する評価が不適切であることと、また喫煙、食事、人口の地理的な移動など、複雑で混乱した要因が分からないために調査が難しい。この章の中心課題は癌の原因であるため、ほかの環境保護問題は論じない。

大気汚染。屋内の空気については、人は一般的に自分の時間の 9 割を室内で費やし、また屋内の汚染物質の濃度が屋外よりも高い傾向にあるので外気よりも関心がある。ラドンは、最も重要な発癌性大気汚染物質のように思われる。地球の地殻にわずかな量存在する腐敗したラジウムから発生し、放射性のガスとして天然に生ずる。ラドンは、基本的には、家の下にある表土から出る空気と一緒に家の中に入る。研究者は、地下鉱山労働者への高い暴露に関する疫学調査に基づき、ラドンが米国において年間 15,000 もの肺癌の原因になると推定しており、喫煙の相乗作用効果のために、その殆どが喫煙者であると推定されている[91-93]。家庭におけるラドンの暴露に関する疫学調査では[94,95]、過度のリスクについて説得力ある立証が行われていない。米国における約 5 万から 10 万の家庭(0.1 パーセント)の年間平均ラドン・レベルは、全国平均の約 20 倍と推定されており、住民は地下鉱山労働者の現在の職業上の基準を越える年間放射線量を受けている。高レベルのラドンの被曝を受ける家を識別する努力が払われ、それによると、集中した地理的地域で最も頻繁に発生していることが分かる。ラドンが高レベルの地域では、個人的に約 20 ドル支払えば自分の家を測定することができ、レベルが高い場合には、恐らく 1,500 ドル程度で業者を使っ

て大幅にラドンを減少させることができる[92]。屋外の大気汚染に関しては、最近の大型の研究によると硫酸塩が指標として使用される場合に肺癌との関連が報告されているが、微粒子が指標として使用されている場合ではない。またこの研究は食物に対しては適用されていない[97]。

水の汚染。癌に対する危険要因としての水の汚染は少ないように思われる。関心がもたれる潜在的危険の中で最も重要なものは、ラドン(暴露は、空気と比較してわずかである)と砒酸塩である。天然の砒酸塩は、人間に対する大量投与される既知の発癌性物質であり[98,99]、発癌現象のメカニズムと人間の場合の投与量への対応を確認するためにさらなる研究が必要である。水の塩素処理は重要な公衆保健衛生のためのサービスであるが、副産物として大量の塩素を含有する化学物質を作り出す。水の塩素処理が癌を増加するという証拠は不十分と判定されている[100]。最近の症例に基づく面接調査では、腎臓癌と結腸癌との初期の関連性は確認できなかったが直腸癌との関連性を発見した[101]。

動物の癌試験と Rachel Carson 氏の誤り

毒物学もまた疫学も、合成工業薬品が人間の癌の原因であるという考えを証拠立てていない。疫学調査のあるものは、癌と低レベルの産業汚染物質との間の関連性を見いだしてはいるが、その関連性は通常希薄なものであり、その結果も矛盾するものである。またその調査は潜在的に大きな混乱要因である食事に関する修正が行われていない。その上合成汚染物質のレベルが低く、またげっし類に対する発癌性物質である天然の化学物質の環境と比較すると、偶然の要因として同意できるものとは思えない[7]。

Rachel Carson 氏の根本的な誤りは、「すべての人間が、今、世界史上初めて、懐妊の瞬間から死の瞬間に至るまで、危険な化学物質との接触が避けられない状態になったということである」と言っていることである[102]。この考えは誤っている。その理由としては、人間が曝される膨大な化学物質は自然界にあり、すべての化学物質が一定量に達すると危険なものであるからである。したがって、Carson 氏は、すべての人が曝される広範で様々な、自然界に生ずる化学物質に関する見通しを持っていない。また仕事場以外では、合成汚染物質への暴露は、天然の環境と比較して極めて低いという事実には言及していない。

動物の癌試験は、化学物質の最大耐性投与による合成化学物質に基づき行われ、規制当局は低レベルの暴露による人間に対するリスクを予測するため、その結果を利用している。人間が暴露される物質の大部分は、自然界に発生する化学物質への暴露であり、一方、試験に使用される化学物質の大部分は合成のものであるため、化学物質と癌に関するデータと認識との間に不均衡が生ずる。

人間が口摂取する大量の化学物質は、重量においても数量においても自然のものである。食物の中の農薬の 99.99 パーセントは、虫や捕食者を防ぐために天然に産する植物の中に存在する[103]。天然の農薬の半分、つまり 64 種類の内の 35 種類がげっし類に対する発癌性物質である[7,104,105]。合成の農薬への暴露を 0.01 パーセントに減少させることは、

個別の化学物質であるか混合の化学物質であるかに関係なく、明確にわかるほど癌の発生率を低下させない。一方、果実や野菜は癌を減少させるために重要であり、合成の農薬の使用を減らすことにより果実や野菜の価格を高くすることは癌を増大させることになる。低所得の人は果実や野菜を少量摂取するが[106]、食料に高い割合の所得を支出している。

また、人間は、調理した食品から大量の天然化学物質を摂取している。炒ったコーヒーから確認される 1,000 種以上の化学物質の内、試験された化学物質の半分以上、つまり 27 種類の内の 19 種類はげっし類に対する発癌性物質である[107]。たった一杯のコーヒーの中には、米国の年間の平均的食事における潜在的発癌性の合成農薬の残留量よりも、重量でより多くの天然の「げっし類に対する発癌性物質」があり、その上炒ったコーヒーの中には、未試験の 1,000 種類以上の既知の化学物質が存在する。それは、必ずしもコーヒーが危険であるという意味ではないが、大量投与の動物発癌テストと最悪の場合を考慮したリスクアセスメントが膨大な安全要素を加味して作られているという意味であり、少量投与の人間に対する暴露のほとんどは、真のリスクと見なされるべきではないという意味である。

DDT や PCBs のようなポリ塩化合成化学物質の小グループは、異常な油脂親和性と長期にわたり自然環境に残存するという理由で、特別関心がもたれている。環境において通常見られるようなレベルが、癌に対して重要な誘因となる可能性があるということについては、確信のもてる疫学的証拠はなく[108]、毒性学上の納得できる理由も余りない[7]。塩化物イオンが存在する場合に、たとえば森林や他の火災などの燃焼により、天然にまた産業の副産物として産する TCDD は、通常効力あるげっし類に対する発癌性物質であるが、一般の人が曝されるレベルでは、重要な人間に対する発癌性物質とは思われない。

人間が多種多様な種類の「げっし類に対する発癌性薬品を食事を通じて摂取することができる理由は、他の動物のように極めて多くの一般的な防御酵素に守られているためである。これらの防御酵素のほとんどは誘導型である。すなわち防御酵素が使用されるときは常に、さらに多くの防御酵素を作り出す[109]。防御酵素は、潜在的に突然変異誘発性の反応性化学物質を含み、天然と合成化学物質の両方に効果がある。大量投与のげっし類に対する試験で、癌の原因となる能力のある合成化学物質と天然の化学物質との間の一般的な相違は見つからないし、また見つかるとも思われない[7,107,110]。

げっし類に対する発癌性物質の発癌潜在能力への人間の暴露に関係づける指標を使用することにより、既知のげっし類に対する発癌性薬品による発癌性の危険の可能性をランク付けした(HERP)[7,107,111,112]。このランク付けは、現在の科学に能力がないためにリスクを推定するためのものではない。そうではなく、合成化学物質の危険の可能性を天然に発生するげっし類に対する発癌性物質を背景として、共通の食品に関する一般的な分量と平均的な暴露に対して将来の見通しを立てるものである[107]。合成の農薬または環境汚染物質の残留物は、天然に生ずるげっし類に対する発癌性物質の環境と比較すると低い位置に位置づけられるが、自然界に存在する非常にわずかな化学物質のみが、げっし類に関す

る発癌性について試験されているために、この種の比較からは仮定の環境のリスクについては最小限のことしか分からないということが事実である。我々の調査結果で、多数の通常の食品が合成化学物質に適用される規制基準を通過しないということが分かる。この分析は、たとえば、コーヒーの中の化学物質が、たとえ環境保護局が使用する省略時百万件に1件という最悪の場合のリスクの推定値に変換するHERP値よりもはるかに危険の可能性が高いところにあるHERP値を持つとしても、コーヒーの摂取が人間の癌の重要な危険因子であるということを示しているものではない。動物の発癌テストによる適切なリスクアセスメントは、細胞分裂に関する影響、予防と修復組織の導入、種類の相違など、毒物に関連する多くの面についてのより多くの情報を必要とする。環境保護局は、最近新たに癌のリスクアセスメントに関する指針の提案で、これらの要素に注意を払っている[113]。

合成薬品か天然物質かに関係なく、MTD(最大耐性投与量)で標準試験手順に基づき試験された薬品の半分以上が発癌性ありとして分類されている。この高い陽性率は、合成薬品、天然薬物、天然の農薬、炒ったコーヒー内の薬物に関して一貫しており、長年の試験を通じても変化していない[107,114,115]。動物の発癌試験の結果を報告する Physician's Desk Reference (医師の手引き書) 記載の薬剤の半分は発癌性がある[116]。当時、主に一般に使用されていた農薬のすべてである 119 種の合成薬品に関する 1969 年の Innes の一連の試験は、化学物質の世界では発癌性薬品の割合が僅か 9%で陽性と判定されるほど低いという証拠としてしばしば引用される。Gold et al.[107,114]は、これらの試験がモデム試験に比較して全く不十分であることを指摘しており、Innes の陰性薬品のいずれかが、現在のプロとコールを使用して再試験されているのかどうかを調査することにより、今回、Innes の再分析を行い、34 種類の化学物質が再試験されたが、ここでもまた約半分の 16 種類が発癌性ありと判定されることが分かった[107]。

大量投与動物発癌テストにおける高陽性率を説明するものは何か？ 試験のプロトコールが 1969 年に開発されたとき、発癌性化学物質は珍しく突然変異誘発原であることが予想された。疑わしい化学物質をより多く取り上げるという傾向は、非常に多くの理由から考えて、高陽性率の唯一の説明になるとは考えられない[114,115,117]。しかし、色々な文献でますます支持されている説明が1つある。すなわち、ある化学物質のMTDは、大量投与に限定可能な癌の危険因子として対象組織内の慢性的な細胞の殺傷と置換の原因となる場合があるということである。この説明は様々な証拠により立証されている。

a) DNAに対する内因的酸化損傷は膨大であり、ネズミの細胞1つあたり百万を越える酸化損傷がある[9]。したがって、最初の原則により、細胞分裂率がこの損傷を癌を増大する突然変異誘発原に変換する要因でなければならない。それ故に、腫瘍を発症させる細胞内でのDNA損傷または細胞分裂のレベルを上昇させることは癌を増加させるものである。丁度DNAの修復が損傷を防ぐように、p53 は損傷レベルが高くなりすぎると、細胞の周期を防護し細胞分裂から防護する。しかし、いずれの防護も完全ではない。また、

細胞分裂は、染色体不分離と他のメカニズムにより、異型接合性の喪失の主要な要因である[110,117,118]。

b) げっし類に対する発癌現象に関する数多くの研究で、MTDにおける細胞分裂と癌との相関性が示されており、Cunningham氏は、数組の突然変異誘発性の異性体で、その1つが発癌性物質で、別の1つが発癌性物質でないものを含む、8種類の突然変異原と7種類の非突然変異原の15種類の化学物質をMTDで分析した[119-127]。同氏は、対象組織における癌の原因と細胞分裂との間の完全な相関性を発見した。すなわち生物検定法投与量で試験を行う場合、癌の原因となる9種類の化学物質が対象組織内における細胞分裂の原因となり、癌の原因とならない6種類の化学物質が対象組織内における細胞分裂の原因とはならなかった。Mirsalis氏の分析においても類似の結果が見られた[128]。たとえば、ジメチルニトロソアミン(DMN)とメチルメタンスルホナート(MMS)メチルアルコール混合の肝臓DNAの両方が予定外のDNA合成の原因となる。ただし、DMNは細胞分裂と肝臓腫瘍の両方の原因となり、一方、MMSは、いずれの原因にもならない。大量投与による細胞分裂の誘発は、既知のげっし類に対する発癌性物質の相当部分(42%)が突然変異誘発性でないという理由を説明するものだが、その反対の理由を十分に説明することはできない。慢性的細胞分裂が癌を誘発する可能性があることを示すCohen氏[129,130]とAmes et al.[117]により検討されたげっし類に関する研究の文献は多数ある。またButterworth氏とその同僚によるネズミの肝臓腫瘍のクロロフォルム誘発に関する研究は、生物検定法投与で増加した細胞分裂の重要な役割を示している。Preston-Martin et al.[85,132]により検討された大規模な疫学的文献によると、ホルモンと他の原因物質により増加した細胞分裂は、人間の癌を増加させることを示している。

したがって、世界の化学物質の大部分が、標準のげっし類に対する生物検定法のMTDで試験される場合には、「発癌性物質」である可能性があるようにおもわれるが、これは基本的には、非突然変異原に対する大量投与による影響のためであり、突然変異原に関しては、DNAの損傷をともなう大量投与による細胞分裂の相乗効果的影響によるものである。標準の生物検定法において任意の給餌を行う場合、これも細胞分裂を増加する場合があり、また全米毒物学計画(National Toxicology Program)[133]の最近の研究に示されるように高い陽性率の誘因ともなる。生物検定法における腫瘍の誘発が、大量投与独特の影響による場合は、人間の癌の原因を理解するためにはメカニズムに関する遥かに多くの情報が必要となる。現状のままの「リスクアセスメント」の事実上安全な投与量は、GaylorとGold[134]が示すように、単純に、MTDの74万分の1である。現状のように、試験が基本的に合成化学物質に関して行われ、規則が極微量の合成化学物質に向けられる場合には、資源がより重要な問題に使用されず無駄遣いとなる。したがって、大量投与に特有の陽性率と結果が陽性となる頻度は、天然化学物質と合成化学物質の両方の世界の概況を把握するためには重要な問題となる。

合成化学物質に関するげっし類に対する最大耐性投与量から人間に対する低レベルの暴

露への直線補外法は、天然化学物質の膨大な環境を無視する一方で、癌のリスクに関する誇張された推定値を引き出し、危険な状態の認識と資源の配分における不均衡をもたらしている。コストが低くなければ、仮定のリスクを予測するという問題は余り重要でないであろうが、コストが高く[135,136]また完べきな清潔さが要求されたためコストが急上昇している。汚染物質に対応するための努力はほとんどその交換条件に的確に対応していない。それどころか、政策決定者は、百万件に1件の上界のリスクアセスメントが人間を保護するものと思っている。行政管理予算局[137]とリスク分析に関するハーバード・センター[138]の報告によると、政府行政官庁間のリスク低減コストを比較し、環境保護局の規則に基づき仮定の生命を救済するために用いられる金額は、大抵の場合、他の政府行政官庁の規則に基づき用いられる金額よりも数桁多いとの結論に至った。少量投与評価に対する補外法の不確実性は大きい、また真のリスクはゼロの可能性もある。したがって、環境保護局の規則のコストと他の官庁の規則のコストとの相違は、さらに大きくなる可能性がある。たとえば、OSHAにより許容される労働者の暴露限度は、げっし類生物検定法における発癌性投与率に近い場合があり補外法は殆ど必要とされない。生命を救うことを目的とする高価な規則は、実際には死亡の増加を導く可能性がある[139]。その理由は、一つには重要な健康リスクから資金を他の目的に転用しているためであり、また高所得が低い死亡率と関連しているためであると多くの学者が指摘している[140,141]。リスクアセスメントにおける最悪の推定値は、政策的決定であり科学的決定ではない。また癌の予防のための効果的な資金の配分を混乱させるものである[142,143]。

論考

したがって、人間に関する疫学的な証拠は、幾つかの広いカテゴリーの癌の原因を確認するために十分なものであり、その証拠は強力かつ賛同できるものである。それらの危険の多くは、回避可能なものであるため、多くの種類の癌の発生率を減少させることが可能である。低い癌リスクに関連する重要な生活様式に関わる要因を取り上げる場合、人口への影響を推計するための方法の一つは、一般人口集団の癌の発生率と死亡率とを、喫煙をしない、深酒をしない、また肉を余り食べないが果実や野菜を多くとる安息日再臨派の信者と比較することである[144,145]。安息日再臨派の信者は、肺癌、腎臓癌、と結腸癌の死亡率が非常に低い。癌による死亡率は一般米国人人口の約半分である。この比較には条件がつくが、たとえば、医療機関をよりうまく利用することで、死亡率を低減することができるとか、また推奨される事項を完全に守らないで、生活様式へのインパクトを過少評価する場合などであるが、この比較の結果は、癌による死亡の可成りの部分を手近な知識を用いて回避することが可能であることを強力に示唆するものである。死亡率よりもむしろ発症率について、違いは余りないが同じ事が言える。乳癌に関しては、安息日再臨派の信者の健康的な振る舞いが危険に対する重要な影響を与えるには十分ではなかった。

肉体的な活動の減少、喫煙の増加、肥満、娯楽のための太陽光線の被曝などが、近代工

業社会においてはある種の癌に対する重要な誘因となっているが、衛生面の改善が感染に関連する他の癌を減少させている。合成化学物質がある種の癌の発症率の推移に関する根底にある要因であるという納得の行く理由はない。米国と他の工業国においては、寿命が順調に伸びており、喫煙が減少するにしたがい、さらに急速に寿命が伸びると思われる。

謝辞

この研究は、国立環境保健科学センター研究所(National Institute of Environmental Health Sciences Center)の助成金 ESO1896、と国立癌研究所(National Cancer Institute)の優秀研究者助成金 CA39910 のご援助をいただいて行われた。

参考文献

1. Miller BA, Ries LAG, Hankey BF, Kosary CL, Harras A, Devesa SS, Edwards BK, SEER. 癌統計レビュー：1973-1990. NIH Pub. No. 93- 2789. National Cancer Institute, 1993.
2. Peto R, Lopez AD, Boreham J, Thun M, Heath C, Jr. 1950 年から 2000 までの先進国における喫煙による死亡率 Oxford, England: Oxford University Press, 1994.
3. Doll R, Peto R. 癌の原因。今日の米国における回避可能な癌の危険に関する量的推定. *Journal of the National Cancer Institute* 66:1191-1308(1981).
4. Henderson BE, Ross RK, Pike MC. 癌の基本的な予防のために, *Science* 254:1131-1138(1991).
5. Devesa SS, Blot WJ, Stone BJ, Miller BA, Tarone RE, Fraumeni FJ, Jr. 米国における最近の癌の傾向, *J. Nat'l Canc. Inst.* 87:175-182(1995).
6. Ames BN, Gold LS, Willett WC. 癌の原因と予防 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92:5258-5265(1995).
7. Gold LS, Slone TH, Stern BR, Manley NB, Ames BN. げっし類に対する発癌性物質。重要度の順位付け, *Science* 258:261- 265(1992).
8. Cohen SM, Ellwein LB. 大量投与による動物暴露実験に基づくリスクアセスメント, *Chem. Res. Toxicol.* 5:742-748(1992).
9. Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. 酸化体、抗酸化体、と老化による変性疾患, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:7915-7922(1993).
10. Von Sonntag C. 放射線生物学の化学的基礎, London: Taylor & Francis, 1987.
11. Stadtman ER. 蛋白質の酸化と老化, *Science* 257:1220-4(1992).
12. Roe FJC, Lee PN, Conybeare G, Tobin G, Kelly D, Prentice D, Matter B. 成人初期の体重により予測される若死と癌のリスク, *Hum. Exp. Toxicol.* 10:285-288(1991).
13. Roe FJC. 非遺伝毒性発癌性：人間に対する補外法の試験の意義, *Mutagenesis* 4:407-411(1989).
14. Boutwell RK, Pariza MW. 歴史的展望：発癌におけるカロリーとエネルギー摂取, *Am. J. Clin. Nutr.* 45(Suppl):151-156(1987).
15. Youngman LD, Park J-YK, Ames BN, 老化に関連する蛋白質の酸化は蛋白質またはカロリーの食事制限により減少する, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:9112-9116(1992).
16. Hunter DJ, Willett WC. 食事、身体の大きさ、乳癌, *Epidemiol Rev* 15:110-132(1993).
17. Swanson CA, Jones DY, Schatzkin A, Brinton LA, Ziegler RG. NHANES I の疫学追跡調査における人体計測法により評価される乳癌のリスク, *Cancer Res.* 48:5363-5367 (1988).
18. Willett WC, Stampfer MJ. 食物脂肪と癌：別の見方, *Cancer Causes Control*, 1:103-

- 109(1990).
19. Block G, Patterson B, Subar A. 果実、野菜と癌の予防：疫学的証拠の検討), *Nutr. and Canc.* 18:1-29(1992).
 20. Steinmetz KA, Potter JD. 野菜、果実と癌, I. 疫学. *Cancer Causes Control* 2:325-357(1991).
 21. Hill MJ, Giacosa A, Caygill CPJ. 食事と癌に関する疫学, West Sussex, England:Ellis Horwood Limited, 1994.
 22. Howe GR, Hirohata T, Hislop TG. 乳癌の食事性要因とリスク：12 の症状対照調査に関する総合分析), *J. Natl. Cancer Inst.* 82:561-569(1990).
 23. Block G. 癌のリスクの減少における抗酸化体の役割のデータによる立証, *Nutr. Reviews* 50:207-213(1992).
 24. Steinmetz KA, Potter JD, 野菜、果実、と癌, II メカニズム. *Cancer Causes Control* 2:427-442(1991).
 25. Blount BC, Mack MM, Wehr C, MacGregor J, Hiatt R, Wang G, Wickramasinghe SN, Everson RB, Ames BN. 葉酸塩の欠乏が人間の DNA とウラシルの誤移入と染色体の破損の原因となる：癌と神経細胞の損傷に関する意味合い, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* in press:(1997).
 26. Everson RB, Wehr CM, Erexson GL., MacGregor JT. わずかな葉酸塩の消耗と人体内の染色体損傷増加の関連:微小核のある赤血球の分析による証明, *J. Natl. Cancer Inst.* 80:525-529(1988).
 27. Glynn SA, Albanes D, 葉酸塩と癌：文献の検討, *Nutr. Cancer* 22:101-119(1994).
 28. Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA, Rimm EB, Trichopoulos D, Rosner BA, Speizer FE, Willett WC. 葉酸塩、メチオニン、とアルコールの摂取と結腸直腸の腺種に関するリスク, *J. Natl. Cancer Inst.* 85:875-884(1993).
 29. Freudenheim JL, Graham S, Marshall JR, Haughey BP, Cholewinski S, Wilkinson G, 葉酸塩摂取と結腸と直腸の発癌性, *Int J Epidemiol* 20:368-374(1991).
 30. MacGregor JT, Schlegel R, Wehr CM, Alperin P, Ames BN. ハツカネズミにおける葉酸塩の不足により誘発される細胞遺伝子の損傷がカフェインにより促進される, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87:9962-9965(1990).
 31. Bendich A, Butterworth CE, Jr. 健康と疾患予防における微量養素, New York, NY, Marcel Dekker, Inc., 1991, pp 483.
 32. Rush D. 妊娠前後の葉酸塩と神経管欠陥, *am. J. Clin. Nutr.* 59:511S-516S(1994).
 33. Senti FR, Pilch SM, 第2回全国保健栄養診査調査による葉酸塩データの分析 [NHANES II]), *J Nutr* 115:1398-402(1985).
 34. Bailey LB, Wagner PA, Christakis GJ, Davis CG, Appledorf H, Araujo PE, Dorsey E, Dinning JS. 都市低所得家庭の黒人とスペイン系アメリカ人の成人に関する

- るフォラシンと鉄分の状態と血液学的調査結果、Am, J. Clin. Nutr. 35:1023-1032(1982).
35. Bailey LB, Wagner PA, Christakis GJ, Araujo PE, Appledorf H, Davis CG, Masteryanni J, Dinning JS. 都市低所得家庭の支配的な初老の黒人に関するフォラシンと鉄分の状態と血液学的調査結果, Am, J. Clin. Nutr. 32:2346-2353(1979).
 36. Herbert V. ビタミン B-12, In: Present Knowledge in Nutrition (Ziegler EE, Filer LJ, Eds). Washington, D.C.:ILSI Press, 1996:191-205.
 37. Wickramasinghe SN, Fida S. ビタミン B-12 と葉酸塩の欠乏した患者の骨髄細胞の DNA との誤移入. Blood 83:1656-61(1994).
 38. Zhang JZ, Henning SM, Swendseid ME, ポリ(ADP リボース)ポリメラーゼの活動と DNA 鎖の破損がニコチン酸の欠乏したネズミの組織において影響を受ける, J. Nutr. 123:1349-55(1993).
 39. Jacobson EL, 女性におけるニコチン酸の欠乏と癌, J Am Coll Nutr 12:412-6(1993).
 40. Subar AF, Block G, James LD. 米国人の葉酸塩の摂取と食料源, Am J Clin Nutr 50:508-16(1989).
 41. Armstrong B, Doll R, 特に食習慣に関連した各国の環境要因、ならびに癌発生率と死亡率, Int J Cancer 15:617-631(1975).
 42. Howe GR, Benito E, Castelleto R, Cornee J, Esteve J, Gallagher RP, Iscovich JM, Jiao DA, Kaaks R, Kune GA, Kune S, Labbe KA, Lee HP, Lee M, Miller AB, Peters RK, Potter JD, Riboli E, Slattey ML, Trichopoulos D, Tuyns A, Tzonou A, Whittemore E AS, Wu-Williams AH, Zheng S. 食物繊維の摂取ならびに結腸と直腸癌のリスクの減少: 13 症状の対照調査に関する総合分析による証拠, J Natl. Cancer Inst. 84:1887-1896(1992).
 43. Willett WC. 食事、栄養と回避できる癌). Environmental Health Perspectives 103 (Suppl.8):165-170(1995).
 44. Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner BA, Speizer FB, 女性に関する今後の見通し調査における、肉、脂肪と植物繊維の摂取と結腸癌のリスクとの関係, N Engl J Med 323:1664-1672(1990).
 45. Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Ascherio A, Willett WC. 男性の結腸癌のリスクに関連する脂肪、肉と植物繊維の摂取, Cancer Res 54:2390- 2397 (1994).
 46. Goldbohm RA, van der Brandt PA, van't Veer P, Brants HAM, Dorant E, Sturmans F, Hermus RJJ. 肉の摂取と結腸癌のリスクとの関係に関する今後の見通しについてのコホート調査、Cancer Res. 54:718-723(1994).
 47. Le Marchand L, Kolonel LN, Wilkens LR, Myers BC, Hirohata T. 動物性脂肪の摂取と前立腺癌: ハワイにおける将来の見通し調査, Epidemiology 5:276- 282(1994).

48. Gehardsson M, Floderus B, Norell SE. 肉体的活動と結腸癌のリスク, *Int J Epidemiol* 17:743-746(1988).
49. Slattery ML, Schumacher MC, Smith KR, West DW, Abd-Bghany N. ユタ州における肉体的活動、食事と結腸癌のリスク、*Am.J.Epidemiol.* 128:989-999(1988).
50. Thun MJ, Calle EE, Namboodiri MM, Flanders WD, Coates RJ, Byers T, Boffetta P, Garfinkel L, Heath CWJ. 大規模な将来の見通し調査における致命的な結腸癌のリスク、*J Natl Cancer Inst* 84:1491-1500(1992).
51. Trock B, Lanza E, Greenwald P. 食物繊維、野菜と結腸癌：疫学的証拠に関する批判的検討と異分析, *J Natl Cancer Inst* 82:650-661(1990).
52. Safe SH. 食事と生活環境のエストロゲンと抗エストロゲン、ならびに人間の疾患におけるその考えられる役割, *Environ. Sci. Pollution Res.* 1:29-33(1994).
53. International Agency for Research on Cancer, 飲酒, Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 1988.
54. Giovannucci E, Rimm EB, Ascherio A, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. アルコール、メチル不足の食事と男性の結腸癌のリスク、*J. Natl. Cancer Inst.* 87:265-273(1995).
55. Sugimura T, Sato S, Ohgaki H, Takayama S, Nagao M, Wakabayashi K,. 食事に関する遺伝的毒物学, New York, NY:Alan R. Liss, 1986.
56. International Agency for Research on Cancer. 自然界に発生する物質：食品と成分、ヘテロ環式芳香性アミンとマイコトキシン, Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 1993.
57. Peto R, Lopez AD, Boreham J, Thun M, Heath C, Jr. 先進諸国におけるタバコによる死亡率：全国人口動態統計による間接的な推定, *Lancet* 339:1268-1278(1992).
58. Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Ascherio A, Kearney J, Willett WC. 米国男性の紙巻きタバコの喫煙と結腸直腸腺腫と結腸直腸癌のリスクに関する今後の見通し調査, *J. Natl. Cancer Inst.* 86:183-191(1994).
59. Giovannucci E, Colditz GA, Stampfer MJ, Hunter D, Rosner BA, Willett WC, Speizer FE. 米国女性の紙巻きタバコの喫煙ならびに結腸直腸腺腫と結腸直腸癌のリスクに関する今後の見通し調査, *J. Natl. Cancer Inst.* 86:192-199(1994).
60. Fielding JE. 結腸癌の予防：禁煙のもう一つの理由, *J. Natl. Cancer Inst.* 86:162-164(1994).
61. U.S. Environmental Protection Agency. 受動的喫煙による呼吸器の健康への影響：肺ガンと他の疾患, Washington, D.C.:Office of Health and Environmental Assessment, Office of Research and Development, 1992.
62. Fontham ETH, Correa P, Reynolds P, Wu-Williams A, Buffler PA, Greenberg RS, Chen VW, Alterman T, Boyd P, Austin DF, Liff J. 生活環境におけるタバコの煙と非

- 喫煙女性の肺ガン, JAMA 271:1752-1759(1994).
63. Huber G, Brockie R, Mahajan V. 煙と鏡：生活環境におけるタバコの煙と肺ガンに関する HPA の欠陥調査, Regulation 16:44-54(1993).
64. Schectman G, Byrd JC, Hoffmann R, 喫煙者に対するスコルビン酸の必要性：人口集団調査に関する分析, Am. J. Clin. Nutr. 53:1466-1470(1991).
65. Duthie GG, Arthur JR, James WPT. 血液中の抗酸化体の状態に関する喫煙とビタミン E の影響, Am. J. Clin. Nutr. 53:1061S-1063S(1991).
66. Bui MH, Sauty A, Collet F, Leuenberger P. 食事によるビタミン C の摂取、ならびに喫煙者と非喫煙者の体液と細胞における濃度, J. Nutr. 122:312-316(1991).
67. Frage CG, Motchnik PA, Shigenaga MK, Helbock HJ, Jacob RA, Ames BN. アスコルビン酸が人間の精子における内生的酸化損傷を予防する, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:11003-11006(1991).
68. Patterson B, Block G. 「健康と疾病予防における微養素」の中の、「果実と野菜の摂取：全国調査データ」、(Bendich A, Butterworth CEJ, Eds), New York:Marcel Dekker, Inc., 1991;409-436.
69. Ames BN, Motchnik PA, Fraga CG, Shigenaga MK, Hagen TM. 「男性仲介の発育毒性」の中の「先天的欠損症と癌の抗酸化体による予防」. (Mattison DR, Olshan A, Eds). Plenum Publishing Corporation, 1994;243-259.
70. Shacter E, Beecham EJ, Covey JM, Kohn KW, Potter M, 活性化された好中球が近傍の細胞における持続的 DNA 損傷を誘発する [出版正誤表は Carcinogenesis 1989 Mar, 10(3):628]. Carcinogenesis 9:2297-2304(1988).
71. Yamashina K, Miller BE, Heppner GH. 大食細胞が仲介するハツカネズミの乳房の腫瘍細胞系における薬に抵抗力のある変異体の誘発, Cancer Res. 46:2396-2401(1986).
72. Christen S, Woodall AA, Shigenaga MK, Southwell-Keely PT, Duncan MW, Ames BN. トコフェロールが、NOx と補体 α -トコフェロールなどの突然変異誘発性求電子体を捉える. Proc. Natl. Acad. Sci. USA in press:(1997).
73. Beasley RP, B 型肝炎ウイルス, Cancer 61:1942-1956(1987).
74. Tabor E, Kobayashi K, C型肝炎ウイルス、非 A 型肝炎、非 B 型肝炎の感染原因物質：有症率と構造。肝細胞癌の原因としての C 型肝炎ウイルスに関する会議の要約, J. Natl. Cancer Inst. 84:86-90(1992).
75. Yu M-W, You S-L, Chang A-S, Lu S-N, Liaw Y-F, Chen C-J. 台湾における C 型肝炎ウイルス抗体と肝細胞癌との関連, Cancer Res. 51:5621-5625(1991).
76. Parkin DM, Suernsward J, Muir CS. 12 種類の主要な癌に関する世界の発生頻度の推定, Bull, WHO 62:163-182(1984).
77. Qlan G-S, Ross RK, Yu MC, Yuan J-M, Gao Y-T, Henderson BE, Wogan GN, Groopman JD. シャンハイにおけるアフラトキシンの暴露と肝臓癌のリスクに関する

- 尿マーカーの追跡調査), People's Republic of China, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 3:3-10(1994).
78. Groopman JD, Zhu J, Donahue PR, Pikui A, Zhang L-S, Chen JS, Wogan GN. 中華人民共和国の広西自治区住民における尿のアフラトキシンDNA付加物の分子線量測定, *Cancer Res.* 52:45-51(1992).
 79. Pons WA, トウモロコシのアフラトキシンに関する高压液体クロマトグラフィーによる測定, *J. Assoc. Off. Anal. Chem.* 62:584-586(1979).
 80. International Agency for Research on Cancer, 住血吸虫類、肝臓吸虫類、とヘリコバクターピロリ, Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 1994.
 81. Howson C, Hiyama T, Wynder E. 胃癌の減少：予想外の功績をあげた疫学, *Epidmiol. Rev.* 8:1-27(1986).
 82. Lowy DR, Kirnbauer R, Schiller JT, 人間の性器の乳頭種ウイルス感染, *Proc Ntl Acad Sci USA* 91:2436-2440(1994).
 83. Korkina LG, Durnev AD, Suslova TB, Cheremisina ZP, Daugel-Dauge NO, Afanas'ev IB. 人間のリンパ球に対するアスベストの酸素ラジカル仲介の突然変異誘発性の影響：酸素ラジカル・スカベンジャーによる抑止, *Mutat. Res.* 265: 245-253 (1992).
 84. Marsh JP, Mossman BT, ハムスターの気管上皮細胞におけるオルニチン・カルボキシル基分解酵素の活性化と表出におけるアスベストと活性酸素種の役割, *Cancer Res.* 51:167-173(1991).
 85. Preston-Martin S, Pike MC, Ross RK, Jones PA, Henderson BE, 人間の癌の原因としての細胞分裂の増加. *Cancer Res.* 50:7415-7421(1990).
 86. International Agency for Research on Cancer. ある種の工業用化学物質, Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 1994.
 87. Connelly RR, Spirtas R, Myers MH, Percy CL, Fraumeni Jr. JF, 米国における中皮種に関する人口統計学的パターン, *J. Nat. Cancer Inst.* 78:1053-1060(1987).
 88. Reynolds T. アスベストに関連する癌発生率の上昇が予想を下回る, *J. Nat. Cancer Inst.* 84:560-562(1992).
 89. Gold LS, Garfinkel GB, Slone TH. 作業場における潜在的発癌性危険の重要度による順位付け, 一 化学物質のリスクアセスメントと職業的健康、現在の応用、限界と将来の見通しの一部(Smith CM, Christiani DC, Kelsey KT, Eds), Westport, CT: Greenwood Publishing Group, 1994;91-103.
 90. Gough M, 環境保護局は癌をどれだけ規制することができるか, *Risk Anal.* 10:1-6 (1990).
 91. Pershagen G, Akerblom G, Axelson O, Clavensjo B, Damberg L, Desai G, Enflo A, Lagarde F, Mellander H, Swartengren M, Swedjemarm GA. スウェーデンの住宅におけ

- るラドンへの暴露と肺癌、 *N, Engl. J. Med.* 330:159-164(1994).
92. Nero AV. 屋内のラドンに対する国家戦略. *Issues in Sci. and Tech.* 9:33-40(1992).
 93. Lubin JH, Boice Jr. JD, Elding C, Hornint RW, Howe G, Kunz E, Kusiak RA, Morrison HI, Radford EP, Samet JM, Tirmarche M, Woodward A, Xiang YS, Pierce DA. ラドンと肺ガンのリスク : 11 の地下鉱山の研究に関する合同分析, NIH Publication No. 94-3644. U.S. Department of Health and Human Services, 1994.
 94. Létourneau EG, Krewski D, Choi NW, Goddard MJ, McGregor RG, Zielinski JM, Du J. カナダのマニトバ州、ウイニペックにおける住宅のラドンと肺ガンに関する症状対照調査、 *Manitoba, Canada. Am. J. Epidemiol.* 140:310-322(1994).
 95. Lubin JH. 要請による論評: 肺癌と住宅のラドンへの暴露, *Am. J. Epidemiol.* 140: 323-332(1994).
 96. Nero A. 高ラドン地域の識別方法の開発、 *Center for Building Science News (Lawrence Berkeley Laboratory)* 1;4-5(1994).
 97. Pope CA, Thun MJ, Namboodiri MM, Dockery DW, Evans JS, Speizer FE, Heath CW. 米国の成人の見込み調査における死亡率の予測資料としての微粒子大気汚染, *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine* 151:669-674(1995).
 98. Smith AH, Hopenhayn RC, Bates MN, Goeden HM, Hertz PI, Duggan HM, Wood R. Kosnett MJ, Smith MT. 飲料水中の砒素による癌のリスク), *Environ Health Perspect* 97:259-267(1992).
 99. Bates MN, Smith AH, Hopenhayn RC. 砒素の口摂取と体内の癌 : A review. *Am J Epidemiol* 135:462-476(1992).
 100. International Agency for Research on Cancer. 塩素添加飲料水、塩素化副産物、 *Lyon, France: International Agency for Research on Cancer*, 1991.
 101. Cantor K, Lynch C, Hildesheim M. 塩素添加化飲料水と腎臓、結腸と直腸癌のリスク: 米国、アイオワ州における症状対照調査 *Epidemiology* 6:S30(1995).
 102. Carson R. 沈黙の春, *Boston, MA: Houghton-Mifflin*, 1962.
 103. Ames BN, Profet M, Gold LS. 食物中の農薬---99.99%が自然界の農薬, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87:7777-7781(1990).
 104. Gold LS, Manley NB, Slone TH, Garfinkel GB, Rohrbach L, Ames BN. 発癌性潜在能力のデータベースの第5プロット : 1988 年までに一般文献資料として発行され、また 1989 年までに全米毒物学計画により発行された動物の生物検定法の結果, *Environ. Health Perspect.* 100:65-135(1993).
 105. Gold LS, Manley NB, Slone TH, Garfinkel GB, Ames BN, Chow K, Stern BR. 発ガン性潜在能力のデータベースの第6プロット : 1989 年から 1990 年までに一般文献資料として発行され、また 1990 年から 1993 年までに全米毒物学計画により発行された動物の生物検定法の結果, *Environmental Health Perspectives Supplements* 103:1-

- 123(1995).
- 106.Patterson BH, Block G. 食品の選択と癌に関する指針, *Am. J. Public Health* 78:282-286(1988).
- 107.Gold LS, Slone TH, Ames BN. 「発ガン性潜在能力と遺伝子毒性データベース・ハンドブック」の中の「発ガン性潜在能力に関するデータベースの分析の概要」、(Gold LS, Zeiger E, Eds). Boca Raton, FL:CRC Press, 1997;661-685, in press.
- 108.Key T, Reeves G. 環境における有機塩素系農薬と乳癌, *Br. Med. J.* 308:1520-1521 (1994).
- 109.Ames BN, Profet M, Gold LS. 自然界の化学物質と合成化学物質：比較毒物学、*Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 87:7782-7786(1990).
- 110.Ames BN, Gold LS. 化学物質による発ガン：あまりにも多いげっし類発癌性物質、*Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 87:7772-7776(1990).
- 111.Gold LS, Slone TH, Stern BR, Manley NB, Ames BN. 「比較環境リスクアセスメント」の中の「天然と合成化学物質による起こりうる発癌の危険：重要度の順位付け」、(Cothorn CR, Ed). Boca Raton, FL:Lewis Publishers, 1993;209-235.
- 112.Gold LS, Slone TH, Manley NB, Ames BN. 食品の調理により形成される異種環状化合物のアミン：発癌性潜在能力のデータベースにおける生物検定法の結果と他の化学物質との比較, *Cancer Lett.* 83:21-29(1994).
- 113.U.S. Environmental Protection Agency. 発ガンのリスクアセスメントに関する指針案、*Fed. Reg.* 61:17960-18011. Washington, D.C.:U.S. Environmental Protection Agency, Office of Research and Development, 1996.
- 114.Gold LS, Bernstein L, Magaw R, Slone TH. 発癌現象における異種間補外法:ネズミとハツカネズミ間の予測, *Environ. Health Perspect.* 81:211-219(1989).
- 115.Ames BN, Gold LS. 「リスク、コストと救われた命：規制からよりよい成果を引き出す方法」の中の「癌の原因と予防：リスクマネジメントの見通しの確保」、(Hahn RW, Ed). Oxford University Press, 1996:4-45.
- 116.Davies TS, Monro A. げっし類で腫瘍を発生させると報告されている市販の人間用医薬品, *J. Am. Coll. Toxicol.* 14:90-107(1995).
- 117.Ames BN, Shigenaga MK, Gold LS. DNA 損傷、誘導可能な DNA の修復と細胞分裂：突然変異誘発と発癌現象における 3 つの主要な要因、*Environ. Health Perspect.* 101(Suppl 5):35-44(1993).
- 118.Ames BN, Gold LS. Farber への回答[編集者への便り]. *Cancer Res* 56:4267-4274 (1996).
- 119.Hayward J, Shane B, Tindall K, Cunningham M. ペアになった発癌性物質/非発癌性

- 物質 2,4-と 2,6-ジアミノトルエンの生体差動突然変異誘発力, *Carcinogenesis* 16:2429-2433(1995).
120. Cunningham ML, Foley J, Maronpot R, Matthews HB. 肝細胞の増殖と突然変異誘発性非発癌性物質により誘発される肝癌発癌現象との相関関係: ペアの発癌性物質-2,6-と 2,4-ジアミノトルエン, *Toxicol. appl. Pharmacol.* 107:562-567(1991).
121. Cunningham ML, Matthews HB. 突然変異誘発性非発癌性物質により誘発される肝癌発癌現象と肝細胞の増殖の発癌性物質に対する関係. II. 1-ニトロプロパン対 2-ニトロプロパン, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 110:505-513(1991).
122. Cunningham ML, Elwell MR, Matthews HB, 腎細管発癌性物質トリス[2,3-ジブロモプロピル]ホスフェートによる腎細管細胞における部位特異的の細胞増殖, *Environ. Health Perspect.* 101(Suppl 5): 253-258(1993).
123. Cunningham ML, Elwell MR, Matthews HB. 突然変異誘発性非発癌性物質対発ガン性物質により誘発される発癌現象と細胞増殖の発癌性物質に対する関係, *Fundamental and Applied Toxicology* 23:363-369(1994).
124. Cunningham ML, Maronpot RR, Thompson M, Bucher JR, B6C3F1 ハツカネズミの肝癌発癌物質オキサゼバムに対する肝臓の初期反応, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 124:31-38(1994).
125. Yarbrough J, Cunningham M, Yamanaka H, Thurman R, Badr M. 肝細胞の増殖期間の炭水化物と酸素の代謝: マイレックスを与えたネズミの灌流した肝臓に関する研究, *Hepatology* 13:1229-1234 (1991).
126. Cunningham ML, Pippin LL, Anderson NL, Wenk ML. アナログのピリラミンでなく、肝癌発癌性物質メタピリレンが、13 週間の飼育を行う F344 ネズミの研究で、肝細胞の持続的コピーと蛋白質の変質を誘発する。 *Toxic. and Appl. Pharmacol.* 131:216-223 (1995).
127. Thottassery J, Winberg L, Youseff J, Cunningham M, Badr M. 過フルオロオクタン酸により誘発されるペルオキシソーム酵素活動とアドレナリンホルモンによる肝細胞の成長に関する規則, *Hepatology* 15:316-22(1992).
128. Mirsalis JC, Provost, G.S., Matthews, C.D., Hamner, R.T., Schindler, J.E., O'Loughlin, K.G., MacGregor, J.T. and Short, J.M. lacI 遺伝子導入ハツカネズミにおける肝臓の突然変異の誘発, *Mutagenesis* 8:265-271(1993).
129. Cohen S, Lawson T. げっし類の腎臓腫瘍から、必ずしも人間の腎臓腫瘍を予見できるわけではない。 *Cancer Letters* 93:9-16(1995).
130. Cohen S, 動物の発癌現象の研究と人間との関連性, *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 21:75-80(1995).
131. Larson J, Wolf D, Butterworth B, 雌の B6C3F1 ハツカネズミにおけるクロロフォルムの肝癌発癌現象において誘発される細胞障害と細胞増殖: トウモロコシ油と任意の

- 飲料水を使用する胃管栄養による管理の比較, *Fundam. Appl. Toxicol.* 22:90-102 (1994).
- 132.Preston-Martin S, Monroe K, Lee P-J, Bernstein L, Kelsey J, Henderson S, Forrester D, Henderson B. ロスアンゼルス郡における女性の背骨髄膜種: 病原論上の仮定に関する調査。 *Cancer Epidemiol. Biomarkers* 4:333-339(1995).
- 133.National Toxicology Program. F344/N ネズミと B6C3F1 ハツカネズミにおける毒物学と発癌性現象の研究に関する食事制限の効果。 Technical Report Series No. 460. Research Triangle Park, N.C.:U.S. Department of Health Services and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, 1995.
- 134.Gaylor DW, Gold LS, げっし類生物検定法に関する最大許容投与量に基づく事実上安全な規制投与量の概略推定。 *Regul.Toxicol. Pharmacol.* 22:57-63(1995).
- 135.Crandall R. 何故環境規制がそれほどコスト高になるのか。 110. Center for the Study of American Business, 1992.
- 136.Bartlett B. 緑化の高コスト。 *The Wall Street Journal*, 1994.
- 137.行政管理予算局. 米国政府の行政予算管理計画機関, April 1, 1991-March 31, 1992, (1993).
- 138.Tengs TO, Adams ME, Pliskin JS, Safran DG, Siegel JE, Weinstein MC, Graham JD. 500 の人命救助のための措置とその費用効果。 *Risk Anal.* 15:369-390(1995).
- 139.Keeney RL. 経済的支出により誘発される死亡リスク, *Risk Anal.* 10:147-159 (1990).
- 140.Wildavsky A. 安全の追求, New Brunswick, N.J.:Transaction Press, 1988.
- 141.Viscusi WK. 致命的トレードオフ, Oxford, England: Oxford University Press, 1992.
- 142.Graham J, Wiener J. リスク対リスク:健康、環境保護でのトレードオフ。 Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press, 1995.
- 143.Breyer S. 悪循環を断ち切る:効果的リスク規制へ向けて。 Cambridge, MA: Harvard University Press, 1993.
- 144.Phillips RL, Garfinkel L, Kuzma JW, Beeson WL, Lotz T, Brin B. 選ばれた癌部位に関するカルフォルニア州の安息日再臨派信者の死亡率。 *J. Natl. Cancer Inst.* 65: 1097-1107(1980).
- 145.Mills PK, Beeson WL, Phillips RL, Fraser GE. カルフォルニア州の安息日再臨派信者の癌発生率。 *American Journal of Clinical Nutrition* 59(Suppl.):1136S-1142S(1994).