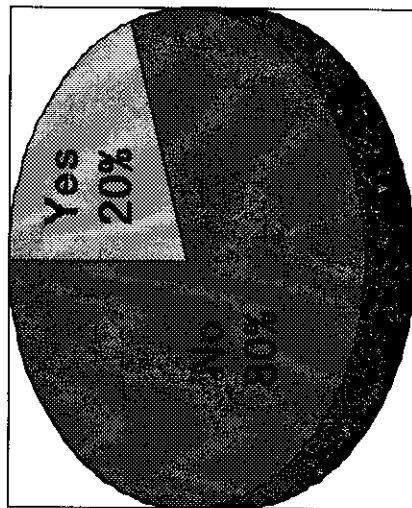
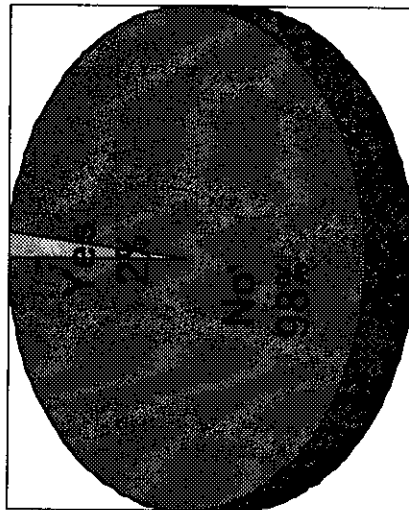


図20

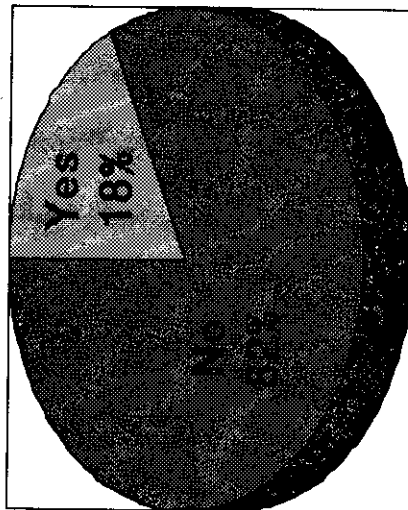
シックハウス症状の頻度 N=9387



SHS



European-SBS



WHO-SBS

図21

SHS症状と環境因子との関係

- 関与あり
住所(東京20.8%>岐阜山口16.7%) (p=0.001)
- 関与なし
性別、年齢、築年数、建物種、増改築、
睡眠時間、朝食摂取状況、栄養バランス、
ストレス、臭い敏感度、家族内喫煙率、換気

厚生労働科学研究補助金（健康科学総合研究事業）
シックハウス症候群に関する疫学研究
分担研究報告書

気管支喘息患者の中のシックハウス症候群における
ホルムアルデヒドに対する遺伝子多型（SNPs）

分担研究者 小田島安平 昭和大学小児科助教授
研究協力者 阿部 祥英 昭和大学医学部小児科学教室
渡辺 一彦 渡辺一彦小児科医院
井ノ上逸朗 東京大学医科学研究所ゲノム情報応用診断部門

研究要旨

シックハウス症候群（Sick House Syndrome, SHS）と遺伝子の関係に関し、ホルムアルデヒド代謝に関連する遺伝子、アルデヒドデヒドロゲナーゼ（ADH）15 遺伝子中、アルコールデヒドロゲナーゼ 7 遺伝子を候補遺伝子として特定し、14 年度はこの SNP（single nucleotide polymorphism）を検討した。SHS 患者 18 例、気管支喘息患者 27 例を対象と試験とを行った。ADH の 5 遺伝子の 9 個のエクソンと 8 個のイントロン部分の塩基配列を解析した。結果、全例エクソン内の変異は認められなかった。症例数をさらに増やした検討やホルムアルデヒド特異的 IgE 抗体が陽性の症例と対照群の比較を試みるなど検討を重ねないと結論は出ないが、ホルムアルデヒドの遺伝子変異が SHS の原因と関わっていることは推察されなかった。

A. 研究目的

本調査では、SHS の誘因化学物質として同定されているホルムアルデヒドに着目し、この物質を代謝する酵素群を発現する遺伝子のうち、ADH5 遺伝子について、シックハウス症候群との関連を検討した。

B. 研究方法

ADH5 は、約 17kb であり、9 個のエクソンと 8 個のイントロンからなる。これらの部分について、シックハウス症候群患者に SNP（single nucleotide polymorphism）が認められるかを検討し

た。

検討-1 は、表 1 に示す 1（広義のシックハウス症候群）に含まれる例を対象とした。対象となった患者は 18 例である。

この 18 例の全血から DNA を抽出し、PCR 法にて増幅後、ダイレクトシーケンシング法による SNP タイピングを行い、ADH5 遺伝子の 9 個のエクソンと 8 個のイントロン部分について塩基配列を解析した。なお、対象は気管支喘息患者 27 例とした。

検討-2 は、建築物材料や建築塗料などに由来する揮発性物質が症状を誘発したと疑われる患者 8 例（狭義のシックハウ

ス症候群、男性2例、女性6例)である。誘因と思われる揮発性物質と症状との関連は問診により確認した。

この8例の全血からDNAを抽出し、PCR法にて増幅後、ダイレクトシーケンス法によるSNPタイピングを行い、ADH5遺伝子の9個のエクソン部分について塩基配列を解析した。

C. 結果

検討-1

シックハウス症候群が疑われた患者18例について、気管支喘息患者27例を対照群とし、ADH5遺伝子のSNPを検討した。今後の解析に有用と思われたSNPは、表に示すような11領域であった。

検討-2

8例について、何らかのアレルギー性疾患を有する例は、3例であった。

8例において、全例ともエクソン内における変異は認められなかった。

D. 考案

ホルムアルデヒドは、ADH5によって発現するホルムアルデヒドデヒドロゲナーゼにより、S-ホルミルグルタチオンに代謝される。我々は、ADH5の変異がホルムアルデヒドデヒドロゲナーゼの活性に影響を与え、ホルムアルデヒド代謝が速やかに行われないことによって、シックハウス症候群の症状が生じる一因になるのではないかという仮説のもとに検討を行った。つまり、シックハウス症候群に

関与するSNP (single nucleotide polymorphism) がADH5遺伝子に認められるかを検討した。

検討-1は、いわゆる広義のシックハウス症候群患者における検討であったが、候補となりうる可能性をもつ領域として、11領域を見いだすことができた。

検討-2は、揮発性物質が症状を誘発したと疑われる患者のみを選択し、いわゆる狭義のシックハウス症候群患者の検討であったが、エクソン部分について全例とも変異を認めなかった。症例数が少ないこともあり、今後、症例数を増やした検討が必要である。

今回の検討では症例数が少なく、また、ホルムアルデヒド代謝にかかわる他の酵素についても十分な解析は行えなかった。症例数をさらに増やした検討やホルムアルデヒド特異的IgE抗体が陽性の症例と対照群の比較を試みるなどを行わないと結論は出せないが、現在のところホルムアルデヒド代謝酵素がSHSの発症と関わっている可能性は少ないものと考えられた。

E. 健康危険情報

特になし

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

ADH5 におけるSNPs

Location	NCBI dbSNP	Case freq	Control freq	chi-square	P-value
promoter		0.059	0.135	1.260	0.262
exon1-2	1154400	0.25	0.071	3.481	0.062
intron1-4	1154404	0.125	0.111	0.038	0.846
intron1-9	1154409	0.333	0.320	0.017	0.897
intron4-4		0.143	0.222	0.740	0.390
intron4-5		0.25	0.036	4.286	0.038
intron4-6	1154413	0.364	0.352	0.010	0.922
intron4-7	1154414	0.385	0.352	0.082	0.775
intron4-8		0.235	0.212	0.067	0.795
intron4-9	1154415	0.111	0.115	0.004	0.950
intron6-1	1154416	0.143	0.167	0.068	0.795

表1