

20031358

厚生労働科学研究費補助金
がん予防等健康科学総合研究事業

環境中微量化学物質に対する感受性の動物種差、
個人差の解明に関する研究

平成15年度 総括・分担研究報告書

平成 16 年 3 月

主任研究者 加 藤 貴 彦

目 次

I. はじめに	1
II. 総括研究報告	
環境中微量化学物質に対する感受性の動物種差、個人差の解明 —高精度リスク評価法の開発—	3
加藤 貴彦 (宮崎大学 医学部 衛生・公衆衛生学講座)	
III. 分担研究報告	
1. ホルムアルデヒド、トルエン、キシレンの薬物動態に関する文献調査	9
加藤 貴彦 (宮崎大学 医学部 衛生・公衆衛生学講座)	
樺田 尚樹 (産業医科大学 産業保健学部 保健情報科学講座)	
平野靖史郎 (独立行政法人国立環境研究所 環境研究領域)	
2. 化学物質高感受性集団のスクリーニングのための動物モデルの検討	45
笛田由紀子 (産業医科大学 産業保健学部)	
樺田 尚樹 (産業医科大学 産業保健学部)	
嵐谷 奎一 (産業医科大学 産業保健学部)	
中尾 裕之 (宮崎大学 医学部 衛生・公衆衛生学講座)	
関 直彦 (千葉大学 医学部 機能ゲノム学講座)	
3. 環境中微量化学物質の人への健康影響に関する疫学的研究	53
加藤 貴彦 (宮崎大学 医科部 衛生・公衆衛生学講座)	
中尾 裕之 (宮崎大学 医科部 衛生・公衆衛生学講座)	
平野靖史郎 (独立行政法人国立環境研究所 環境研究領域)	
IV. 研究成果・関連資料	73

はじめに

“環境中微量化学物質に対する感受性の動物種差、個人差の解明—高精度リスク評価法の開発—”の研究班がスタートして2年目となる。我々の研究班では、“化学物質に強く反応する人々”を“化学物質高感受性集団”（Chemical Hyper susceptible Population: 以下 CHP と略）と定義し、疫学研究と動物実験の2本柱で研究を進めている。

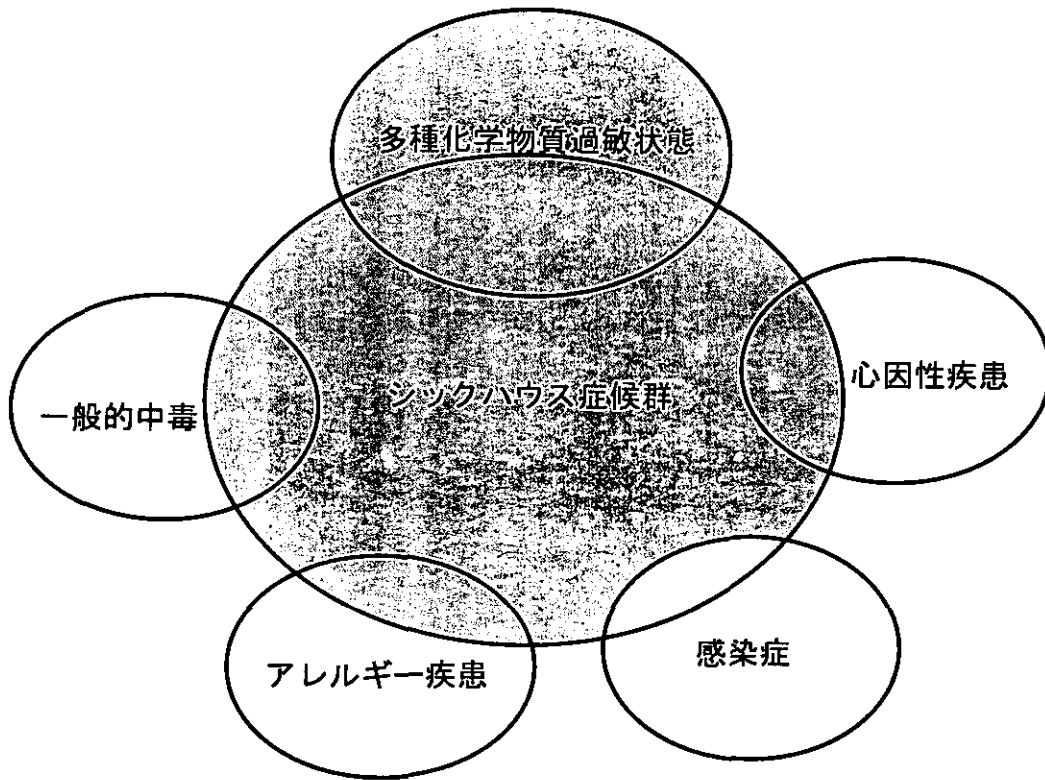
その結果、今年度は以下の点が明らかとなった。

- 1) 疫学研究について：Miller らが開発した調査票「Quick Environmental Exposure AND Sensitivity Inventory (QEESI)」を用い、宮崎県内職域フィールド 2204 名を対象に CHP の実態調査を行った。Miller らと同様な基準で評価したところ、化学物質に対し高感受性を示す日本人の割合は、米国の 10 分の 1 程度であった。
- 2) 動物実験について：初年度、安定した低濃度ホルムアルデヒド経気道暴露が可能な実験系を立ち上げた。本年度はその暴露系を用いて 2000ppb ホルムアルデヒドをマウスに 12 週間経気道暴露した。海馬の刺激応答性を指標にした結果、暴露群で変化が観察された。

来年度、疫学研究については、対象者から収集したゲノムDNAを用い、化学物質の代謝酵素の遺伝子解析を行い、CHP に関する総合的なリスク評価を試みる。動物実験については、今年度の確認・追跡実験を行うとともに、DNA チップを用い、チャンネル・受容体や酵素系などを検討する計画である。

さて、昨年5月、厚生労働省健康局生活衛生課内に“室内空気質健康影響研究会”（座長 宮本昭正 財団法人日本アレルギー協会理事長）が設置され、シックハウス症候群、MCS (Multiple Chemical Sensitivity: 多種化学物質過敏状態/化学物質過敏症)の現状についてまとめられた。私も研究会の一員として参加させていただき、現時点での疾患の定義、基準が整理され、今後に向けて問題点と研究の方向性が示されたと考えている。来年度は、疫学研究と動物実験を進めるとともに、研究会でまとめられた最新情報を含め、室内環境中化学物質の健康影響マニュアルの作成を行う。

□ : 化学物質高感受性集団 (CHP)



宮崎大学 医学部 衛生・公衆衛生学講座
加藤 貴彦

厚生科学研究費補助金（がん予防等健康科学総合研究事業）
（総合）研究報告書

環境中微量化学物質に対する感受性の動物種差、個人差の解明
—高精度リスク評価法の開発—

主任研究者 加藤貴彦 宮崎大学 医学部 衛生・公衆衛生学 教授

研究要旨 微量化学物質によるとされる病態として中毒、アレルギー疾患、心因反応、多種化学物質過敏状態（MCS）がある。本研究では、化学物質によってこれらの病態を引き起こす人々を“化学物質高感受性集団”（Chemical Hyper susceptible Population: 以下 CHP と略）と定義し、その病態と概念を明らかにし、効果的な化学物質に対応する健康リスク評価法の開発を目的とする。本年度は 以下のような研究を実施した。

1) ホルムアルデヒド、トルエン、キシレンの薬物動態に関する文献調査：

分子疫学研究の候補遺伝子選択と、動物モデルの実験結果を人へ外挿するためには、化学物質の代謝酵素に関する薬物動態学的な情報が不可欠である。本分岐研究では、CHP の代表的な原因化学物質であるホルムアルデヒド、トルエン、キシレンの物理特性、毒性、薬物動態、種差、個体差に関する情報を収集・整理した。

2) 化学物質高感受性集団のスクリーニングのための動物モデルの検討：

マウスを用いた低濃度ホルムアルデヒド経気道暴露系を確立し、3ヶ月にわたる暴露実験を行った。病態機序として大脳辺縁系の関与の検討を目的とし、海馬のスライス標本を用いて神経細胞群の応答性を電気生理学的に検討した。海馬 CA1 領域の錐体細胞について、刺激-応答曲線とシナプス長期増強を調べたところ、刺激-応答曲線が暴露群で有意に異なる結果を得た。θバーストで誘導される長期増強には暴露の影響はみられなかった。

3) 環境中微量化学物質の人への健康影響に関する疫学的研究

CHP の実態把握を目的として、昨年度作成した調査票を用い、宮崎県内2つの企業社員（総計 2204 名：A社 1310 名、B社 894 名）を対象として疫学調査を行った。“化学物質過敏症と診断されたことがある”と回答した人はA社 0.3%、B社 0.5%であり、“シックハウス症候群と診断されたことがある”と回答した人は、それぞれ 0%、0.1%であった。また、Miller らの設定したカットオフ値（症状 \geq 40、化学物質暴露による反応 \geq 40、その他の化学物質暴露による反応 \geq 25）を満たし、化学物質に対し高感受性を示す人の割合は、A社 0.3%、B社 1.1%であった。

分担研究者

中尾 裕之・宮崎大学 医学部 衛生・
公衆衛生学 助手

平野靖史郎・独立行政法人国立環境研究所
環境研究領域 室長

嵐谷 奎一・産業医科大学 産業保健学部
教授

樺田 尚樹・産業医科大学 産業保健学部
助教授

笛田由紀子・産業医科大学 産業保健学部
助手

関 直彦・千葉大学 医学部 助教授

研究協力者

今井 博久・宮崎大学 医学部 衛生・
公衆衛生学講師

黒田 嘉紀・宮崎大学 医学部 衛生・
公衆衛生学助手

月野 浩昌・宮崎大学 医学部 衛生・
公衆衛生学講座

杉田 充・宮崎大学 医学部 衛生・
公衆衛生学講座

A. 研究目的

近年、身近に存在する化学物質の種類
の増加やオフィス・住宅の建材の変化・
気密性の増加などによって種々な症状を
訴えるヒトが増加している。これらの症
状は、多種化学物質過敏状態 (MCS)、シ
ックハウス症候群などの名称で呼ばれて
いるが、その概念・病態については十分
に解明されておらず、有効な健康影響の
指標も見つかっていない。我々は、これ
ら病態を引き起こす人々を“化学物質高
感受性集団 (Chemical Hyper
susceptible Population: 以下 CHP と

略)”と定義し、その病態と概念を検討し、
効果的な化学物質に対応する健康リスク
評価法の開発を目的とする。

B. 研究方法

研究方法として、動物を用いたモデル
実験、疫学研究を実施した。また、分子
疫学研究の候補遺伝子選択や動物モデル
の実験結果を人へ外挿するためには、化
学物質の代謝酵素の薬物動態学的な情報
が不可欠である。そこで、加藤、樺田、
平野が分岐研究の一つとして、CHP の代
表的原因化学物質であるホルムアルデヒ
ド、トルエン、キシレンの薬物動態に関
する情報を整理した。

動物実験については、嵐谷、樺田、笛
田、平野、関が行い、疫学研究は、加藤、
中尾、平野が行った。2つの専門家グル
ープがこれらの分担研究を行ったが、相
互の研究結果を生かせるように情報交換
を頻繁に行い、適宜協力し研究を実施し
た。

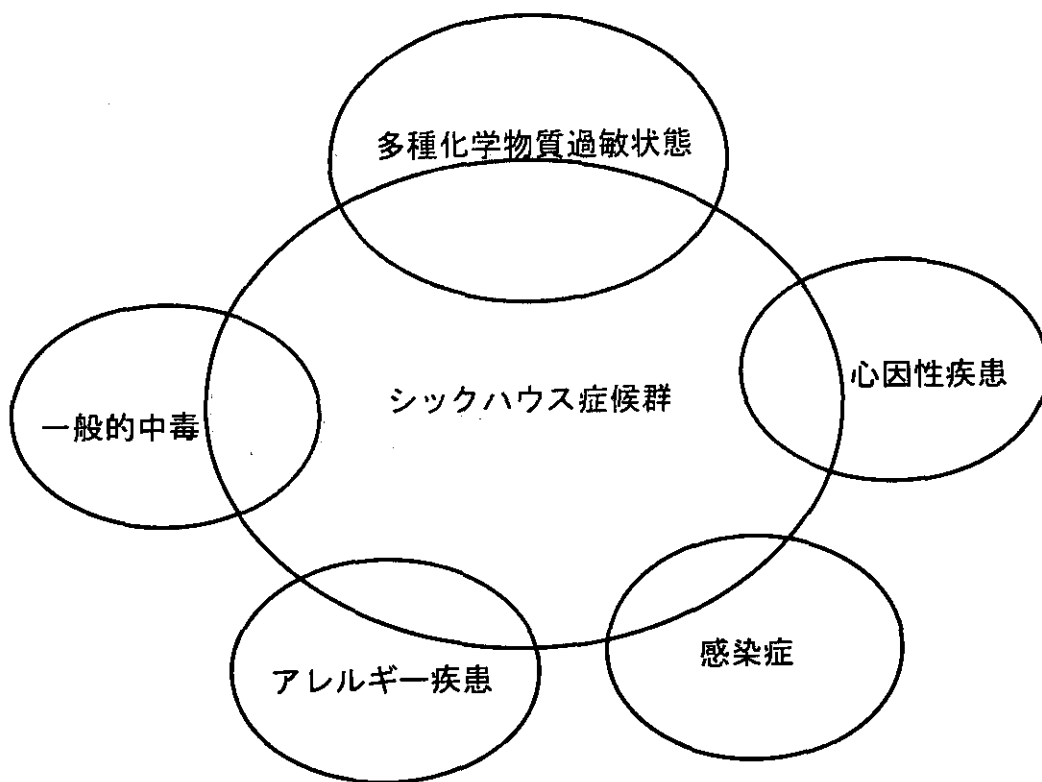
本年度は以下の研究を実施した。

1. シックハウス症候群、MCS の代表的
な原因化学物質であるホルムアルデ
ヒド、トルエン、キシレンの物理特
性、毒性、薬物動態、種差、個体差
に関する情報を文献的に整理した。
2. 動物実験：昨年度開発した微量吸入
暴露装置を用い、3ヶ月間の微量暴
露実験を行った。中枢神経、特に海
馬への影響を海馬のスライス標本を
用いて検討し、同時に網羅的に遺伝
子発現レベルで解析方法 (DNA チッ
プ) に関する予備的実験を行った。
3. 分子疫学研究：“化学物質高感受性集

団” (Chemical Hyper susceptible Population: 以下 CHP と略) の実態把握を目的として、昨年度作成した調査票を

用い、宮崎県の2つの企業社員(総計2204名: A社1310名、B社894名)を対象として疫学調査を行った。

□: 化学物質高感受性集団 (CHP)



C. 研究結果

1. 薬物動態に関する文献調査

本年度、動物実験としてホルムアルデヒドの微量暴露実験を実施している。動物実験の結果を人へ外挿するためには、CHPの原因化学物質の薬物動態に関する情報が不可欠である。また、化学物質の代謝には遺伝的な個人差も存在し、CHPの一因となっていると考えられる。以上のような理由から、加藤、樺田、平野はCHPの代表的原因化学物質であるホルムアルデヒド、トルエン、キシレンの物理

特性、毒性、薬物動態、種差、個体差に関する情報を収集・整理した。

2. 動物実験

樺田、笛田、嵐谷らは、新たに開発した微量吸入暴露装置によりマウスを用いた3ヶ月間の暴露実験(2000ppb)を行った。病態機序として大脳辺縁系の関与を考え、海馬のスライス標本を用いて神経細胞群の応答性を電気生理学的に検討した。

海馬CA1領域の錐体細胞について、刺激-応答曲線とシナプス長期増強を調べたところ、刺激-応答曲線が暴露群で有意に

異なる結果を得た。θバーストで誘導される長期増強には暴露の影響はみられなかった。

3. 分子疫学研究

加藤、平野、中尾らはCHPの実態把握を目的として、宮崎県内2つの企業社員(総計2204名：A社1310名、B社894名)を対象として疫学調査を行った。回収数は、A社1098名(回収率83.8%)、B社888名(回収率99.3%)であった。調査票は、Millerらの調査票を石川らが翻訳したものを参考とし、さらに若干の変更を加えて作成した。その結果、“化学物質過敏症と診断されたことがある”と回答した人はA社0.3%、B社0.5%であり、“シックハウス症候群と診断されたことがある”と回答した人は、それぞれ0%、0.1%であった。また、Millerらの設定したカットオフ値(症状 \geq 40、化学物質暴露による反応 \geq 40、その他の化学物質暴露による反応 \geq 25)を満たし、化学物質に対し高感受性を示す人の割合は、A社0.3%、B社1.1%であった。

D. 考察

1. 薬物動態に関する文献調査

ホルムアルデヒド、トルエン、キシレンは代表的なCHPの原因化学物質である。これらの化学物質の代謝マップ等の薬物動態に関する知見は十分に整理されていない。動物モデルの検討には、代謝酵素の種差に関する情報に留意し、その結果をヒトへ外挿していく必要がある。また、CHPの一因として化学物質の代謝に関する個人差の存在が考えられる。

本分岐研究では、代謝マップの作成と

主要代謝酵素の遺伝子多型について、日本人データを中心に整理した。収集した情報は十分とはいえず、次年度も継続する必要がある。また、ホルムアルデヒド、トルエン、キシレンに加え、クロルピリホスについても検索・整理していく予定である。

2. 動物実験

これまでの報告によれば、MCSと診断された患者の中樞神経系関連の症状として、疲労感・頭痛・不安・憂鬱・集中できない・物覚えが悪くなった・いらいら感・めまい等報告されている(Miller CS, Toxicol Ind Health 10, 253-276 (1994); Miller CS, Arch Environ Health 50, 119-129 (1995))。これらの症状から、大脳辺縁系の関与を考え、海馬のスライス標本を用いて神経細胞群の応答性を電気生理学的に検討した。海馬CA1領域の錐体細胞において、刺激-応答曲線とシナプス長期増強を調べたところ、刺激-応答曲線が暴露群で有意に異なる結果を得たが、θバーストで誘導される長期増強には暴露の影響はみられなかった。今後、実験数と評価指標の種類を増やして海馬神経細胞の機能を再評価する必要があると考えられる。現時点では、MCS診断のための客観的な指標がない。今後の動物実験では、これまでに報告されている多くの作業仮説をもとに実験デザインを組み、微量暴露の生体影響を多方面から評価することが必要であろう。

3. 分子疫学研究

今回の調査結果を米国におけるMillerらの報告と比較した場合、日本人の化学物質高感受性者の頻度が低いという結果

が示された。また、“化学物質過敏症、シックハウス症候群と診断された割合”も低かった。調査票に関しては、カットオフ値の問題、質問票の日本人への適正性の問題があり、“化学物質過敏症、シックハウス症候群と診断された割合”に関しては、診断する医師、住民の病気の存在に関する認識の差を反映している可能性もある。従って、今後もデータを詳細に検討する必要があるが、頻度の差の根本的な要因として、化学物質感受性に対する遺伝的な人種差の可能性も推定される。我々は調査対象集団より、ゲノムDNAを抽出しており、次年度は代謝酵素の遺伝子多型を分析し、調査票の結果を含め総合的に解析していく予定である。

E. 結論

- 1) ホルムアルデヒド、トルエン、キシレンの薬物動態について整理した。
- 2) BALB/cの雄マウスを用いた3ヶ月間、2000ppb、ホルムアルデヒド暴露実験を実施した。過敏症の病態には大脳辺縁系の関与が示唆されている。大脳辺縁系のなかで重要な部位である海馬のスライス標本を用いて神経細胞群の応答性を電気生理学的に検討し、刺激-応答曲線が暴露群で有意に異なる結果を得た。
- 3) CHPの実態把握を目的として、昨年度作成した調査票を用い、宮崎県内2つの企業社員(総計2204名：A社1310名、B社894名を対象として疫学調査を行った。“化学物質過敏症と診断されたことがある”と回答した人はA社0.3%、B社0.5%であり、“シ

ックハウス症候群と診断されたことがある”と回答した人は、それぞれ0%、0.1%であった。また、Millerらの設定したカットオフ値(症状 ≥ 40 、化学物質暴露による反応 ≥ 40 、その他の化学物質暴露による反応 ≥ 25)を満たし、化学物質に対し高感受性を示す人の割合は、A社0.3%、B社1.1%であった。この結果は、米国からの報告のおよそ10分の1の頻度であり、我々日本人は欧米人と比較し化学物質高感受性を有する人の頻度が低いと考えられる。

- 4) 疫学調査の対象者(約1800名)からゲノムDNAを抽出した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

第13回日本臨床環境医学会総会で発表予定

1. 論文発表 なし

著書：

- 1) 環境化学物質の代謝とその周辺、荻野景規、小栗一太監修、2003.
- 2) 室内空気質と健康影響～解説シックハウス症候群、室内空気質健康影響研究会編、2004.

2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

該当せず

厚生科学研究費補助金(がん予防等健康科学総合研究事業)

分担研究報告書

ホルムアルデヒド、トルエン、キシレンの薬物動態に関する文献調査

分担研究者 加藤貴彦 宮崎大学 医学部 衛生・公衆衛生学 教授
櫻田尚樹 産業医科大学 産業保健学部 助教授
平野靖史郎 独立行政法人国立環境研究所 環境研究領域 室長
研究協力者 黒田嘉紀 宮崎大学 医学部 衛生・公衆衛生学 助手
月野浩昌 宮崎大学 医学部 衛生・公衆衛生学講座
杉田 充 宮崎大学 医学部 衛生・公衆衛生学講座

研究要旨 我々は、“化学物質高感受性集団”(Chemical Hyper susceptible Population: 以下CHPと略)に関する研究を、1)動物実験:微量ホルムアルデヒドによる多種化学物質過敏状態の病態解明・生体指標の発見 2)分子疫学的方法:長期間のトルエン、キシレン暴露者を用いた暴露・ゲノム情報によるヒトの健康リスク評価 という二つアプローチによって進めている。動物実験の結果を人へ外挿するためには、CHPの原因化学物質の薬物動態に関する情報が不可欠である。また、化学物質の代謝には遺伝的な個人差も存在し、CHPの一因となっていると考えられる。以上のような理由から、CHPの代表的な原因化学物質であるホルムアルデヒド、トルエン、キシレンの物理特性、毒性、代謝マップ、種差、個体差に関する文献上の知見を整理した。

A. 研究目的

身近に存在する化学物質の種類増加やオフィス・住宅の建材の変化・気密性の増加などによって種々な症状を訴える人が増加している。これらの健康障害を与える代表的な化学物質として、ホルムアルデヒド、トルエン、キシレンがあげられ、これらの化学物質の室内濃度基準値が示されている。しかし、これらの化学物質の薬物動態学的な知見、特に代謝マップに関する情報は十分に整理されていない。そこで本分担研究では、ホルムア

ルデヒド、トルエン、キシレンの物理特性、毒性、代謝マップ、種差、個体差に関して文献的に検索した。

B. 研究方法

ホルムアルデヒド、トルエン、キシレンの物理特性、毒性、代謝マップ、代謝酵素の遺伝子多型を文献、インターネット上の情報を中心に収集した。

(倫理面への配慮)

文献レビューのため、倫理的な問題は

ない。

C. 研究結果 & D. 考察

CHPの原因とされる化学物質であるホルムアルデヒド、トルエン、スチレンの物理特性、毒性、代謝マップ、代謝酵素の遺伝子多型の検索・知見整理

(1) ホルムアルデヒド

(1-1) 用途

ホルムアルデヒドは、無色で刺激臭を有し、室温で容易に重合する気体である。一般に市販されているホルマリン溶液は約37%の水溶液で、重合を避けるために安定剤としてメタノールが加えられている。人に対する暴露の発生源としては、工業的に大量に製造されるホルムアルデヒドの他に、自動車の排気ガスやタバコ煙中にも含まれる。工業的に製造されるホルムアルデヒドの最も一般的な用途は、尿素ホルムアルデヒドおよびメラミン・ホルムアルデヒド樹脂である。尿素ホルムアルデヒドは、発泡材の形で断熱材として、また合板などの接着剤として用いられ、使用後も持続的な発生源となる。そのほか、特に重要となる屋内エリアとしては、ホルムアルデヒドが消毒剤あるいは保存剤として使用される病院や研究施設がある。ホルムアルデヒドは呼吸器や胃腸管で容易に吸収され、速やかに代謝されるため、吸収後の血中の濃度上昇はほとんど検出されていない。

なお、国内においてはホルマリン溶液などホルムアルデヒドを含有する製剤（含有率1%以下は除く）は、毒物及び劇物取締法における劇物として規制されている。

(1-2) 毒性

ホルムアルデヒドは低濃度で眼、気道に強い刺激を与え、くしゃみ、咳、流涎、催涙作用を示す。嗅覚閾値はおよそ0.06～0.07 mg/m³である。用量-反応関係が認められ、呼吸困難、肺炎、肺水腫を生じ死亡することがある。職業的な暴露では、若干の作業員において眼痛、咽頭の乾燥および疼痛、睡眠障害のような神経衰弱様の自覚症状も認められ、これらの症状は低濃度の暴露においても生じることが報告されている。直接接触により一次刺激性皮膚炎を発症させるほか、皮膚及び呼吸器を感作し急性症状を増悪させる感作性物質である。誤飲により中枢神経の抑制、呼吸器障害、腎障害を見た例、さらには死亡に至った例が報告されている。ヒトにおける暴露と発がんの関連性は明らかではないが、変異原性試験で陽性を示し、動物実験で鼻腔に扁平上皮癌発生の増加が示されているため、ヒトに対しても発がん性を示す可能性が示唆されている。

(1-3) 代謝系

ホルムアルデヒドはまずグルタチオン(GSH) 抱合により、ヒドロキシメチルグルタチオンに変換され、その後NADおよびNADHを補酵素とするホルムアルデヒド脱水素酵素により代謝され、最終的にギ酸塩となり、一部が尿中に排泄される。ギ酸はさらに二酸化炭素と水に分解されるが、一部は本物質とともにタンパク質と核酸の生合成に関係している1炭素経路に取り込まれる。ノックアウトマウスをもちいた実験において、アルデヒドデヒドロゲナーゼ3欠損マウスは

ホルムアルデヒドに対し感受性が高いことが明らかとなっている。

GSH を抱合体として用いるグルタチオン S-トランスフェラーゼ(GST)は、生体外化学物質、薬剤の抱合、解毒に関与する酵素である。GST には多数の分子種があることが知られ、現在までに多数の遺伝子多型の存在が明らかとなっている。

GSTM1 の遺伝子には遺伝子欠損型である GSTM1 null タイプと 173 残基目のアミノ酸が Lys (GSTM1A) から Asn(GSTM1B)へ置換した多型が知られている。GSTM1 null タイプは酵素活性がないことから、この酵素によって代謝される Benzo[a]pyrene 等芳香族炭化水素の活性代謝産物の代謝能が欠損していることが推測され、これまでに様々な疾患との関連性について研究が行われている。

ハロゲン化メチル類の代謝に関与しているθクラスの GSTT1 についても遺伝子欠損型が報告されている。GSTT1 は赤血球中に主に発現していることから、血液中に吸収された化学物質の代謝に関与していることが推測される。しかも monohalomethanes, dichloromethane, ethylene oxide 等の作業現場、医療現場で用いられているアルキル化物質の代謝に関与していることから、産業保健上重要な代謝酵素である。また、GST が通常第 1 相酵素によって活性化された化学物質の解毒に働くのに対して、GSTT1 は dichloromethane 等の二価のハロゲン化物質には活性化に働くという特徴をもっている。この遺伝子の欠損型の頻度は、

白人では約 18%に対し、日本人では 44% である。

πクラスに属する GSTP1 には 105 残基目 (Ile から Val への置換)と 114 残基目 (Ala から Val) のアミノ酸が置換した遺伝子多型の報告がある。GSTP1 は、GSTM1 と同様に Benzo[a]pyrene の活性化中間代謝産物の解毒代謝に関与するが、GSTM1 が主に肝臓で発現しているのに対して、GSTP1 は肺、消化器官、腎臓の上皮組織に発現している。これまでに、様々ながんの発症との関連性についての研究報告がある。

(1-4) 代謝の種差について

動物種における本物質の半減期は約 1 - 1.5min であり、動物種による差はほとんどないといってもよいと思われる。

(2) トルエン

(2-1) 用途

機械や電気器具などの部品についての油の洗浄剤、塗装や接着剤等の溶剤、医薬品を合成作るための医薬中間体や合成中間体として使用されている。このような用途のために、多くの製造職場で使用される。特に自動車部品工業現場や薬品・化学工業現場においてその使用が多い。ガソリンの成分でもある。

(2-2) 毒性

トルエンは中枢神経系に働き、低用量での中枢興奮作用と高用量での抑制作用を持つ。トルエンは薬物依存性を持ち、嗜好的吸入により視野狭窄または眼振や難聴を伴う慢性的中枢神経機能障害が生じ、CT 検査では脳の萎縮が観察される。また腎機能障害が認められるとの報告も

なされている。職業的に慢性暴露を受けた労働者では、頭痛や頭重感等の増加、記憶力障害や情緒不安定等の神経心理学的症状の高率な出現が報告されている。また、不整脈や頻脈がみられることも報告されている。トルエンに変異原性はなく、実験動物及びヒトのいずれにおいても発がん性は認められていない。

(2-3) 代謝

トルエンはまず P450 によってベンジルアルコールと *o*-クレゾール、*p*-クレゾールに代謝される。ベンジルアルコールはアルコール脱水素酵素とアセトアルデヒド脱水素酵素の代謝をうけて安息香酸に代謝され、さらにグリシン抱合をうけ、馬尿酸になり尿中に排出される。トルエンの主な代謝経路はほぼ 90%以上馬尿酸に代謝される。また、吸収されたトルエンのうち約 1%は、酸化されて、*o*-クレゾールになり、硫酸またはグルクロン酸抱合されて、尿中に排泄される。トルエンの生物学的半減期は数時間であると考えられる。この間に作用する CYP の代謝における代謝回転の最も大きいアイソザイムは CYP2B1 であり、CYP2C11 と CYP2C6 が続いて活性が高い。CYP2C12 と CYP2A1 の関与は少ない。

アルコールの中間代謝産物であるアセトアルデヒドを代謝するアセトアルデヒド脱水素酵素がある。日本人には、アルコールに対する感受性が高いヒトが存在する事が知られ、この原因として、アセトアルデヒドの代謝に関与する ALDH1、ALDH2 のなかで、低い Km 値（ミカエル定数）を有する ALDH2 が重要な役割を果たしていることが明らかにされた。

そして、エクソン 12、487 残基目アミノ酸の Glu から Lys への置換 (ALDH2*2) が、その酵素活性低下の原因であることが明らかにされている。この遺伝子型をホモで持ったヒト (ALDH2*2/ALDH2*2) は顔面紅潮、悪酔いをおこしやすいため、ほとんど飲酒ができない。この ALDH2 遺伝子の多型と発癌との関連性に関し注目すべき知見が得られている。横山らは、アルコール依存症あるいは多量飲酒者のなかで、ワイルドタイプ (ALDH2*1) と変異型 (ALDH2*2) の対立遺伝子とをヘテロで持っているヒトは、ワイルドタイプ (ALDH2*1) をホモでもったヒトと比較し、食道がんを発生するリスクが 7 から 12 倍も高いことを報告した。アルコール依存症では、食道がん以外に口腔がん、胃がん、大腸がんにおいてもヘテロタイプのリスクの上昇が報告されており、今後、少量飲酒者でも同様の結果が得られるのか検討が必要である。

化学物質に感受性の高いヒトは、飲酒ができない人が多いとの報告があり、“化学物質高感受性集団” (Chemical Hyper susceptible Population: 以下 CHP と略) との関連について分子疫学的な研究が必要である。

(2-4) 代謝の種差について

代謝系については、動物種における差はほとんどなく、ベンジルアルコール系、*o*-クレゾール、*p*-クレゾールで代謝する割合が数%異なる程度である。

(3) キシレン

(3-1) 用途

キシレンにはオルトキシレン、メタキ

シレン、パラキシレンの3種類の異性体がある。

異性体分離により、パラキシレン、オルトキシレン、メタキシレン、エチルベンゼンが得られ、脱メチルしてベンゼンが製造される。ほかに染料、有機顔料、香料（ヒト造ジャ香）、可塑剤、医薬品（VB2）の合成原料として用いられ、塗料、農薬、医薬品などの一般溶剤、石油精製溶剤として用いられる。オルトキシレンは無水フタル酸・オルトフタロジニトリル・キシレノール・キシリジンの原料、メタキシレンはイソフタル酸の原料、パラキシレンはテレフタル酸・テレフタル酸ジメチル・パラトルイル酸の原料としてもちいられる。また、自動車用ガソリンにも含まれる。

市販用のキシレンは、メタキシレン、オルトキシレン、パラキシレンの混合物でありメタキシレンが60~70%と多くを占めている。工業用のキシレンはメタキシレン、オルトキシレン、パラキシレンがそれぞれ40%、20%、20%とエチルベンゼンが20%含まれており、ごく少量のトルエン、C9芳香族化合物が認められることがある。

（3-2）毒性

動物実験によってトルエンより毒性が強いことが示されている。作用閾値はトルエンの方が低いが、高濃度ではキシレンの毒性が強い。かつての毒性報告は不純物としてのベンゼン混入の可能性があり信頼できない。高濃度のキシレンは麻酔と同様の効果があり、神経心理学的、神経生理学的な機能障害を起こす。慢性的に暴露されると、中枢神経症状に加え、

貧血、血小板減少、白血球減少、心電図異常に伴う胸痛、呼吸困難、チアノーゼ等が認められるようになる。トルエン等の他の溶媒とキシレンが間欠的に暴露されると血液データの値や聴覚、視覚、足の振動などに影響が出てくる。皮膚接触により脱脂、熱傷、紅斑、皮膚炎を引き起こす。運動と飲酒によりキシレンの血中濃度は増加するが、キシレンによる神経生理的影響は変化しない。動物実験はこの物質がヒトの生殖に毒性影響を及ぼす可能性があることを示している。キシレンを含む幾つかの溶媒の暴露による発がんのリスクに関しては今のところ確認できていない。動物実験では発がん性や遺伝子への影響などについてはいまだ決定的な証拠がない。

（3-3）代謝

ヒトにおいてメタキシレンを430mg/m³(100ppm)の濃度で5~10分間吸入した後は、肺より体内へ64%が吸収される。それぞれの異性体の吸収率はオルト、メタ、パラキシレンで62.4%、64.2%、64.3%とほぼ同じであった。吸入されたキシレンは主に尿中に代謝される。吸収されたキシレンのうち4~5%のキシレンが代謝されず、呼気にて排出される。糞便として排出される量はほとんどない。血中のパラキシレンのクリアランスを計算してみると2.6 litres/kg per hour (20ppm)、1.6 litres/kg per hour (70ppm)であった。

ヒトへの経皮暴露としては、液体のキシレン(それぞれの異性体のキシレンを0.2ml)を前腕部に落とし、5~15分後に残ったキシレンを計測したところ、皮膚

より吸収されたキシレンの量は 50~160 $\mu\text{g}/\text{cm}^3/\text{min}$ であった。蒸気のキシレン ($2610\text{ mg}/\text{m}^3$) では、メタキシレンの皮膚からの吸収量は $0.01\ \mu\text{g}/\text{cm}^3/\text{min}$ であった。

体内に吸収されたキシレンのうち、95%は肝臓においてメチル馬尿酸へと代謝される。その主な代謝経路とは、側鎖を酸化しメチルベンズアルデヒドを形成しグリシン抱合され、尿中にメチル馬尿酸として排泄する。通常尿中フェノール値は上昇しない。吸収されたキシレンの70~80%は24時間以内に尿中に排泄される。Ring hydroxylation され キシレンールへと代謝されるのは5%以下である(minor pathway)。

ヒトにおいてオルト、メタ、パラキシレンの混合物を吸入した場合、最初の数時間は尿中メタメチル馬尿酸が一番多く認められ、暴露より18時間後には認められない。パラメチル馬尿酸は暴露より6時間後から認められ、オルトメチル馬尿酸は18時間後より認められた。このことからメタメチル馬尿酸は、ほかの異性体よりも尿中に排泄されやすい。またメタキシレンは、ほかの異性体より代謝されやすいことが報告されている

スチレンの第1相反応は、主としてシトクローム P450 の一種である CYP2E1 が担っているおり、エタノールによって誘導され、スチレンのほか、N-nitrosodimethylamine などのがん原性ニトロサミン、Benzene の代謝活性化に関与していることが知られている。CYP2E1 の遺伝子多型として、制限酵素 DraI、RsaI、TaqI の3つが報告されてい

る。しかし、これらの多型と酵素活性との関連性については、まだコンセンサスが得られていない。

(3-4) 代謝の種差について

キシレンの代謝と感受性において、動物種の間あるいは動物とヒトの間での違いが疑われる。また動物実験とヒトの調査では暴露状況がかなり異なる。よって動物実験のヒトへの外挿的解釈には注意をする必要がある。

E. 結論

CHPの代表的な原因化学物質であるホルムアルデヒド、トルエン、キシレンの薬物動態学的な情報を中心に文献を整理した。その結果、1)ホルムアルデヒドの代謝、その種差に関する情報は乏しいこと、2)主要代謝酵素の遺伝子多型と酵素活性との関連性に関する情報が少なく、十分に整理されていないことが明らかとなった。次年度は、ホルムアルデヒド、トルエン、キシレンの文献調査を継続するとともに、その他の原因化学物質の代謝、種差、個人差(遺伝子多型)情報を収集・整理していきたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし

著書：環境化学物質の代謝とその周辺、荻野景規、小栗一太監修、
2003年

2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定
を含む）
該当せず

ホルムアルデヒド (Formaldehyde)

物理特性

別称 メタナール メチルアルデヒド メチレンオキシド

(Methanal, Methylaldehyde, Methyleneoxide)

CAS 番号 50-00-0

RTECS 番号 LP8925000

ICSC 番号 0275

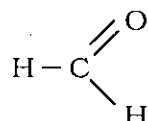
国連番号 1198

EC 番号 605-001-01 (5 から 25%までの溶液)

605-001-02 (1 から 5%までの溶液)

605-001-005 (25%以上の溶液)

構造式



分子式 HCHO/CH₂O

分子量 30.0

外見：特徴的な臭気のある、無色透明の気体または液体。

沸点：-20℃ [1,2,5,6,10]

融点：-92℃ [1,2,4,5,6,7,10]

比重：0.82 ~ 1.083[1,2,4,5,6,8,10]

水への溶解性：非常によく溶ける[1]

蒸気圧：約 2Pa (20℃)[14]

相対蒸気密度(空気=1)：1.03[4,8]

20℃での蒸気/空気混合気体の相対密度(空気=1)：1.06

引火点：50~85℃[2]

発火温度：430℃ [1,2]

爆発限界：7.0~73%(空气中) [1,2]

log Pow (オクタノール/水分配係数)：0.35 [4,9,10]

用途

石炭酸系、尿素系、メラミン系合成樹脂およびポリアセタール樹脂原料、界面活性剤、ヘキサメチレンテトラミンの原料、農薬、消毒剤、防腐剤として使用される。水、アルコールなどに溶けやすく 35~38%水溶液はホルマリンと呼ばれる。

還元性が強く、さまざまな物質を共重合させる化学特性をもつため、合板やフローリング等に使用される合成樹脂や接着剤の原料となる。その他、たばこや暖房器具等の燃焼排気ガス中にも存在する。

ヒトへの暴露経路

ホルムアルデヒドは呼吸器官および胃腸器官により容易に吸収される。ホルムアルデヒドの皮膚吸収は極めて少ないように見える。ホルムアルデヒドは急速に代謝されるため、吸入後のラットおよびヒトにおいてホルムアルデヒドの血中濃度上昇は検出されない。

平均的なヒトの毎日の摂取は、屋外空気では0.02mg/日、通常の建物の屋内では0.5~2mg/日、ホルムアルデヒド発生源のある建物では1~10mg/日、ホルムアルデヒドの職業的使用のない作業場では0.2~0.8mg/日、ホルムアルデヒドを用いる作業場では4mg/日、環境中のタバコの煙に対しては0~1mg/日と算定されている。1日当たり20本のシガレットの喫煙は、吸入により1mg/日の摂取に相当する。

飲料水中のホルムアルデヒドの濃度は一般には約0.1mg/lであり、平均の1日摂取量は0.2mg/日となる。食物中より摂取するホルムアルデヒド量は、食事の構成により異なるが、平均的な成人では1.5~14mg/日の範囲内にある[13]。

表 1. 各媒体中濃度と一日暴露量[21]

	媒体	濃度	一日暴露量
平均	大気		
	一般環境大気	3.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度(2000)	0.93 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度
	室内空気	79 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度(2000)	24 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度
	水質		
	飲料水	1 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満(1997)	0.04 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満
	地下水	1 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満(1999)	0.04 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満
	公共用水域・淡水	1 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満(1999)	0.04 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満
食物	0.24 $\mu\text{g}/\text{g}$ 程度(1999)	9.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度	
土壌	データは得られなかった	データは得られなかった	

ヒトへの暴露基準値

一般大気：日本環境基準（大気汚染に係わる環境基準） 含まれず
 水質：日本環境基準（ヒトの健康の保護に関する環境基準） 含まれず

水道法（検査事項） 含まれず

労働環境基準

許容濃度 日本産業衛生学会 0.5ppm (0.61 mg/m³)

ACGIH 時間荷重平均値 1ppm (1.5 mg/m³)

短時間暴露限度 2ppm (3 mg/m³)

室内濃度指針値 25 度（厚生労働省）：100 µg/m³ (0.08 ppm)

毒性

ホルムアルデヒドは低濃度で眼、気道に強い刺激を与え、くしゃみ、咳、流涎、催涙作用を示す。嗅覚閾値はおよそ 0.06 ~ 0.07 mg/m³ である[17]。用量-反応関係が認められ、呼吸困難、肺炎、肺水腫を生じ死亡することがある[5,18]。職業的な暴露では、若干の作業員において眼痛、咽頭の乾燥および疼痛、睡眠障害のような神経衰弱様の自覚症状も認められ、これらの症状は低濃度の暴露においても生じることが報告されている[19]。直接接触により一次刺激性皮膚炎を発症させるほか、皮膚及び呼吸器を感作し急性症状を増悪させる感作性物質である。誤飲により中枢神経の抑制、呼吸器障害、腎障害を見た例、さらには死亡に至った例が報告されている[4]。ヒトにおける暴露と発がんの関連性は明らかではないが、変異原性試験で陽性を示し、動物実験で鼻腔に扁平上皮癌発生の増加が示されているため、ヒトに対しても発がん性を示す可能性が示唆されている[4]。

短期暴露の影響

眼を重度に刺激する。[1,5]

気道を刺激する。[1,5]

吸入すると、肺水腫を起こすことがある。[1,5]

長期または反復暴露の影響

人で発がん性を示す可能性がある。[1]

内分泌かく乱作用

環境省が内分泌かく乱作用を有すると疑われる化学物質 67 には含まれていない。

変異原性

姉妹染色分体交感試験（ヒト、生体外）、染色体異常試験（ヒト、生体外）および不定期 DNA 合成試験（ヒト、生体外）、DNA 損傷試験（ヒト、生体外）はいずれも陽性である。[2,10,11,12]。実験動物あるいはヒトに対し、生殖についての悪影響はない[13]。

がん原性

EPA

B1：ヒトで発がん性の限られた証拠があり、ヒトに対しておそらく発がん性を示す物質とされている。

IARC

2A：ヒトに対しておそらく発がん性を示す物質とされている。

産業衛生学会

第2群A：ヒトに対しておそらく発がん性があると考えられ、証拠が比較的十分にある物質とされている。

LD50 ラット経口 100 mg/kg マウス経口 42mg/kg
ラット静脈内注射 87mg/kg

応急処置

急性の中毒時の応急処置

呼吸障害：新鮮な空気、安静、必要な場合には人工呼吸。医療機関に連絡する。
皮膚障害：汚染された衣服等を脱がせる。洗い流してから水と石鹸で皮膚を洗浄。
医療機関に連絡する。

眼球障害：15分間以上、多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医療機関に連絡する。

誤飲：口をすすぐ。水に活性炭を懸濁した液を飲ませる。吐かせない。医療機関に連絡する。

環境への影響

本物質は日光により容易に光酸化され二酸化炭素となる。この光分解およびヒドロキシ・ラジカルとの反応による半減期は数時間と算定されている[13]。また対流圏におけるメタンからの地球上での平均生成量は 4×10^{11} kg/年の程度と算定されている[13]。通常的环境条件下では水生環境からの揮発は予測されない。水中では数種類の微生物により数日で生分解されるため、その濃度はあまり高くはならない。土壌吸着係数は極めて低いため、洗脱が容易に起こり、土壌中での流動性は極めて高い[13]。本物質の n-オクタノール/水分配係数(log Pow)は低いため、水生生物中での生物濃縮は考えられない[13]。

代謝系

ホルムアルデヒドはまずグルタチオン抱合により、ハイドロキシメチルグルタチオンに変換され、その後 NAD および NADH を補酵素とするホルムアルデヒド脱水素酵素により代謝され、最終的にギ酸塩となり、一部が尿中に排泄される[15,16]。ギ酸はさらに二酸化炭素と水に分解されるが、一部は本物質とともにタンパク質と核酸の生合成に関係している 1 炭素経路に取り込まれる[16]。