

**散布頻度が高い月の週あたりの散布
頻度(n=86,無回答 7)**

全体にばらつきはあるが、週 2 回から頻度の高いのは 6 回以上にわたっていた。

頻度	n (%)
1 回未満	6 (9.0)
1 回	7 (8.1)
2 回	14 (16.3)
3 回	16 (18.6)
4 回	13 (15.1)
5 回	12 (14.0)
6 回以上	11 (12.8)

散布頻度が低い月(n=86,無回答 7)

12 月から 3 月までの期間は約半数が頻度が低いと回答し、特に 1 月、2 月は 75%を超える受診者が頻度が低いとのことであった。

月	n (%)
1 月	66 (76.7)
2 月	66 (76.7)
3 月	46 (53.5)
4 月	16 (18.6)
5 月	8 (9.3)
6 月	3 (3.5)
7 月	2 (2.3)
8 月	2 (2.3)
9 月	2 (2.3)
10 月	6 (7.0)
11 月	17 (19.8)
12 月	39 (45.3)

**散布頻度が低い月の週あたりの散布
頻度(n=86,無回答 11)**

ばらつきはあるものの、約半数が 2 回以下の頻度であった。

頻度	n (%)
0 回	6 (7.0)
0 回超、1 回未満	12 (14.0)
1 回	24 (27.9)
2 回	17 (19.8)
3 回	7 (8.2)
4 回	2 (2.3)
5 回	3 (3.5)
6 回以上	4 (4.7)

散布作業を含め、勤務が多忙な月

(n=86,無回答 11)

半数以上が4~10月が多忙と回答し、特に6~8月は70%を超える受診者が多忙と回答した。

月	n (%)	月	n (%)
1月	2 (2.3)	7月	63 (73.3)
2月	1 (1.2)	8月	62 (72.1)
3月	11 (12.8)	9月	56 (65.1)
4月	45 (52.3)	10月	43 (50.0)
5月	58 (67.4)	11月	12 (14.0)
6月	65 (75.6)	12月	8 (9.3)

勤務が多忙な時期の1カ月あたりの

休日数(n=86,無回答 2)

2日を超え、6日以下が全体の約65%を占めた。

休日数	n (%)
8日超	3 (3.5)
6日超、8日以下	17 (19.8)
4日超、6日以下	28 (32.6)
2日超、4日以下	28 (32.6)
2日以下	8 (9.3)

勤務が多忙でない時期の1カ月あたりの

休日数(n=86,無回答 6)

4日を超え、8日以下が全体の約70%を占めた。

休日数	n (%)
8日超	4 (4.7)
6日超、8日以下	36 (41.9)
4日超、6日以下	25 (29.1)
2日超、4日以下	15 (17.4)
2日以下	0 (0.0)

最近1カ月間に使用した薬剤(n=86)

フェニトロチオン、ダイアジノンなどの有機リン系薬剤は30~50%の作業者が使用していた。

薬剤名	n (%)
ヒドラメチルノン	47 (54.7)
フェニトロチオン・ジクロルボス合剤	42 (48.8)
ペルメトリン	32 (37.2)
ダイアジノン	29 (33.7)
プロマジオロン	24 (27.9)
ワルファリン	21 (24.4)
クロロピリホスメチル	18 (20.9)
フェノトリン	15 (17.4)
クマテトラリル	14 (16.3)
プロペタンホス	9 (10.5)

その他に使用された薬剤

ヒドラメチルノン、シフルトリン、

ジフルベンズロン、シフェノトリン
炭酸ガス製剤、プロポクスル、除虫
菊乳剤、エトフェンプロックス、テ
トラメスリン、イミダクロプリド、
シラフルオフエン、フィプロニル、
クロチアニジン、ピフェントリン、
クロルフェナピル、オキシクマリン

薬剤使用時の保護具の着用

60%を超える受診者が活性炭入り
のマスクを着用すると回答したが、
常時着用するわけではなく、曝露が
大きいと判断される場合のみとの回

答がほとんどであった。又、マスク
のタイプも吸収缶を交換するものか
ら、使い捨てのものまで様々であっ
た。一方着用しないとの回答も 25%
を超えていた。

	n (%)
活性炭マスク	56 (65.1)
防じんマスク	3 (3.4)
活性炭のない簡 易マスク	4 (4.7)
着用しない	23 (26.7)

殺虫剤散布作業時の症状について

「薬が皮膚につく」が最も多く、ついで「鼻水が出る」、「のどがいがらっぽくなる」、「咳・くしゃみが出る」などの上気道関連の粘膜刺激症状がみられた。なお、薬剤散布時に急性症状を来した経験を有すると回答した作業者が1名いた。

	症 状	よくある	時々ある	ほとんどない
1	頭痛	4 (4.7)	16 (18.6)	66 (76.7)
2	頭が重い	2 (2.3)	16 (18.6)	68 (79.1)
3	鼻水が出る	12 (14.0)	26 (30.2)	48 (55.8)
4	のどがいがらっぽくなる	10 (11.6)	31 (36.0)	45 (52.3)
5	咳・くしゃみが出る	9 (10.5)	33 (38.4)	44 (51.2)
6	薬が眼にしみる	4 (4.7)	20 (23.3)	62 (72.1)
7	眼がしょぼしょぼする	5 (5.8)	19 (22.1)	62 (72.1)
8	身体がだるくなる	6 (7.0)	20 (23.3)	58 (67.4)
9	薬が皮膚につく	16 (18.6)	26 (30.2)	43 (50.0)

飲酒について

	n (%)
現在飲酒の習慣がある	46 (53.5)
以前飲んでいたがやめた	13 (15.1)
もともと飲まない	27 (31.4)

喫煙について

	n (%)
現在喫煙している	48 (55.8)
以前喫煙していたがやめた	16 (18.6)
もともと喫煙しない	22 (25.6)

尿中有機リン代謝物について

当日早朝尿が採取できなかった 4 名、及び現在管理職、営業職、間接業務等で最近の薬剤取り扱い頻度が年 1 回に満たない者 18 名、及び人数の少なかった女性作業員 4 名を尿中代謝物の解析対象から外し、男性作

業者 78 名について検討した。

年齢

男 (n=78) 37.1±11.2 歳

有機リン尿中代謝物の幾何平均±幾何標準偏差($\mu\text{g/g}$ クレアチニン)、(最小値-最大値)

DMTP が最も多く検出され、続いて DMP が多かった。

DMP 1.3±7.3 (ND-124.2)

DEP 0.5±9.4 (ND-115.0)

DMTP 3.3±10.9 (ND-130.8)

DETP 0.4±6.3 (ND-95.2)

有機リン尿中代謝物の分布

DMP

測定値	n
ND	28
定量下限超、1.0 以下	8
1.0 超、5.0 以下	22
5.0 超、10.0 以下	9
10.0 超	11

DEP

測定値	n
ND	18
定量下限超、1.0 以下	34
1.0 超、5.0 以下	10
5.0 超、10.0 以下	7
10.0 超	9

DMTP

測定値	n
ND	8
定量下限超、0.5 以下	12
0.5 超、5.0 以下	17
5.0 超、20.0 以下	20
20.0 超	21

DETP

測定値	n
ND	20
定量下限超、0.5 以下	20
0.5 超、5.0 以下	32
5.0 超、20.0 以下	5
20.0 超	1

前日に有機リン剤を使用した作業員(n=17)、使用しなかった作業員(n=61)の比較

(幾何平均±幾何標準偏差)

両群に差はみられなかったが、DMTP はむしろ前日に使用しなかった作業員で高い傾向がみられた。

	前日に有機リン剤を使用した作業員 (n=17)	使用しなかった作業員 (n=61)
DMP	1.8±9.9	1.2±6.8
DEP	0.7±1.4	0.5±9.0
DMTP	2.1±12.4	3.7±10.7
DETP	0.3±7.2	0.5±6.2

最近 1 カ月間に有機リン剤を使用した作業員(n=53)、使用しなかった作業員(n=25)の比較

(幾何平均±幾何標準偏差)

DMP、DMTP はいずれも使用した作業員で高い傾向がみられた。DEP、DETP には差がみられなかった。

	有機リン剤を使用した作業員(n=53)	使用しなかった作業員(n=25)
DMP	1.8±7.8	0.6±5.1
DEP	0.5±8.3	0.5±12.3
DMTP	5.5±8.8	1.1±12.3
DETP	0.4±6.2	0.5±7.0

78名の作業員の血球コリンエステラーゼの値は3.1±0.4(ΔpH)であった。血清、血球コリンエステラーゼと尿中DMP、DEP、DMTP、DETPの相関を図1～8に示した。

尿中ピレスロイド代謝物について

男性作業員 78名について、ピレスロイド尿中代謝物の3-フェノキシ安息香酸(3PBA)の定量結果を以下に示す。

幾何平均±幾何標準偏差(μg/g クレアチニン)、(最小値-最大値)

1.29±11.57 (ND-76.12)

測定値	n
ND	13
定量下限超、1.0以下	18
1.0超、3.0以下	12
3.0超、10.0以下	13
10.0超 20.0以下	17
20.0超	5

検診日前 2 日間にピレスロイド剤を使用した作業員(n=11)と使用しなかった作業員(n=67)の比較 (幾何平均±幾何標準偏差)

	使用した作業員 (n=11)	使用しなかった作業員 (n=67)
3PBA	6.0±8.7	1.0±11.2

上記 2 群は Mann-Whitney の検定で有意差を認めた。

最近 1 カ月間にピレスロイド剤を使用した作業員(n=53)、使用しなかった作業員(n=25)の比較 (幾何平均±幾何標準偏差)

	使用した作業員 (n=11)	使用しなかった作業員 (n=67)
3PBA	1.9±7.2	1.0±14.7

上記 2 群の間には有意差を認めなかった。

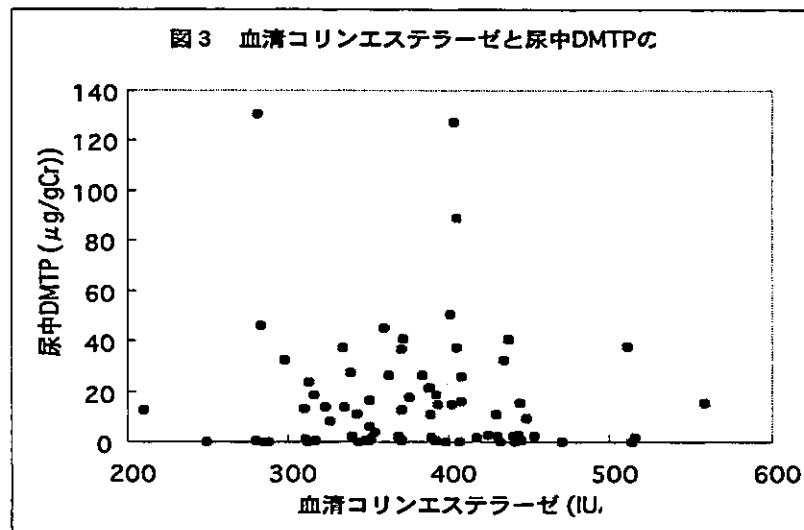
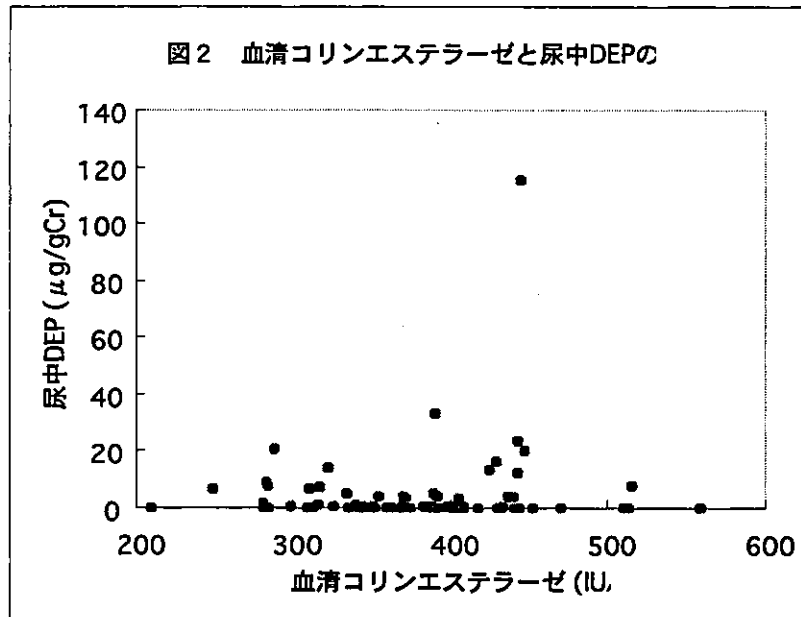
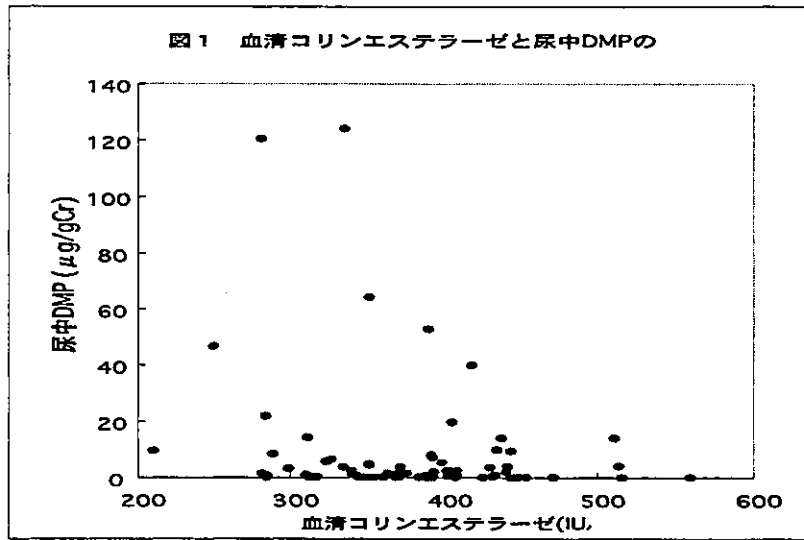
子供の有無

薬剤を取り扱っていた男性作業員 78 名のうち、子供を持っているのは 40 名、持っていないのは 36 名、不明が 1 名であった。子供を持たない 36 名で、その理由を尋ねたところ、「結婚していない」が 29 名、「子供を持とうと思わなかった」が 3 名、「子供を持とうとしてもできなかった」が 4 名であった。

また、第 1 子から第 4 子までの誕生月の分布は以下の通りであった。

月	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
第 1 子	1	3	4	2	2	1	7	4	3	7	3	2
第 2 子	6	0	1	1	3	2	2	4	3	1	7	0
第 3 子	1	0	1	1	0	0	0	0	0	2	1	0
第 4 子	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
計	8	3	6	5	5	3	9	8	6	10	11	2

第 1~4 子及び全子で誕生月による偏りは観察されなかった。



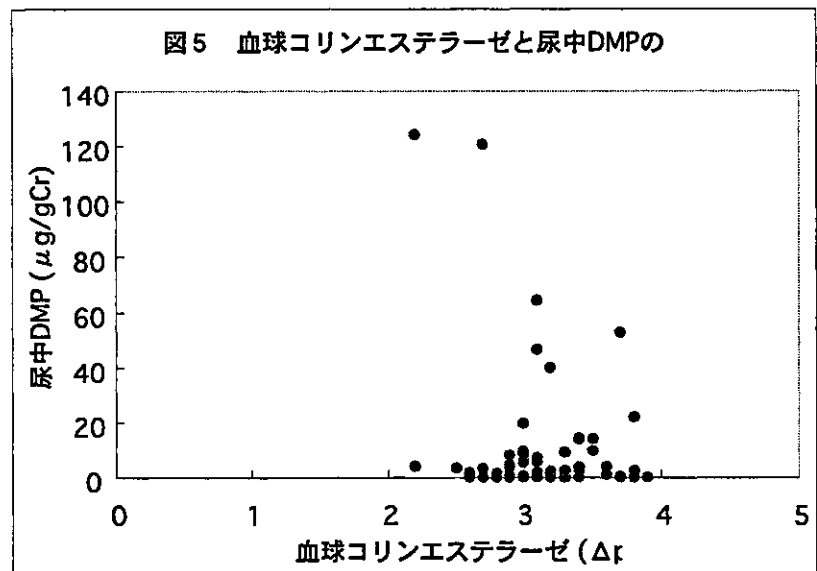
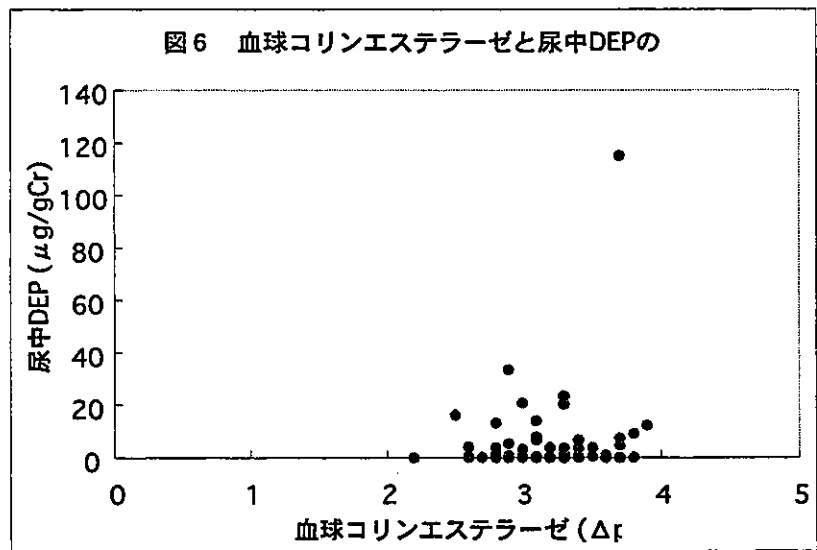
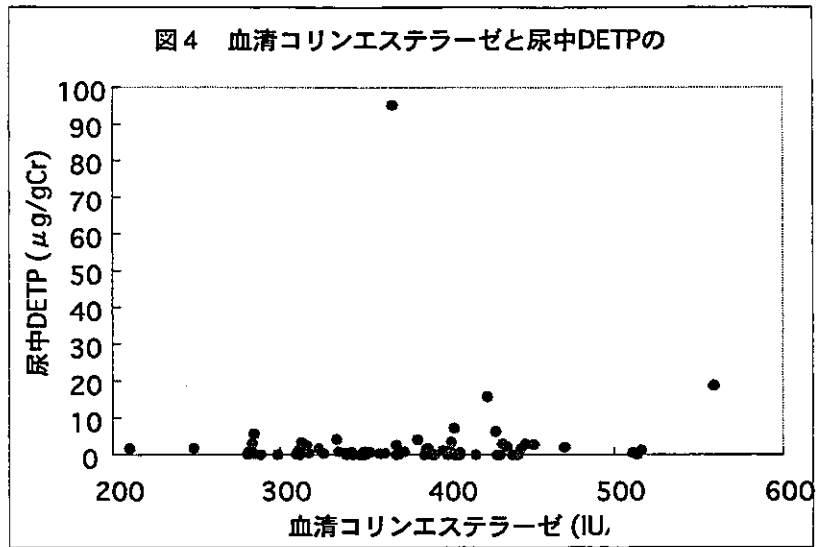


図7 血球コリンエステラーゼと尿中DMTPの

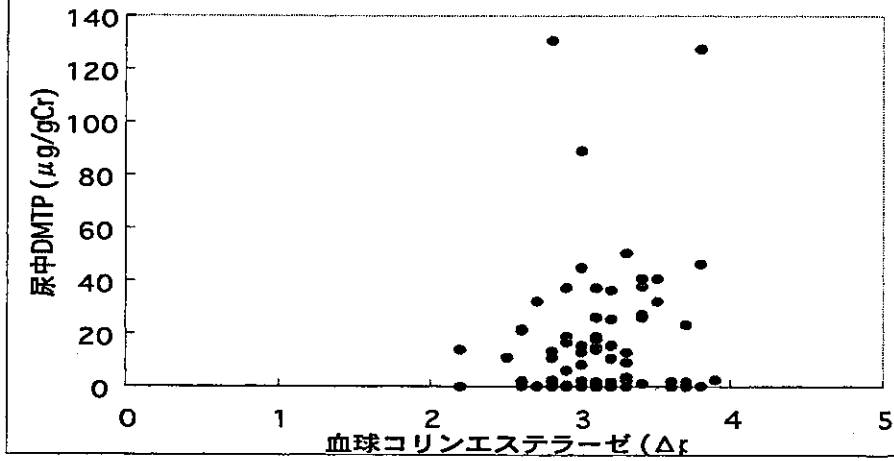
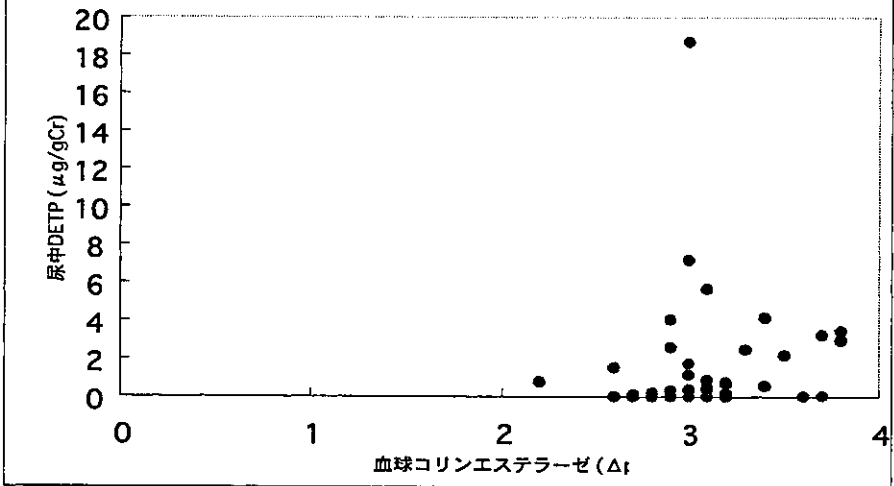


図8 血球コリンエステラーゼと尿中DETPの



C. 考察

本調査研究は殺虫剤、殺鼠剤、シロアリ防除剤などの薬剤を取り扱う作業員集団の散布作業の頻度、作業にかかわる自覚症状、保護具等についての間診とともに、尿中有機リン代謝物を測定し、作業との関連をみたものである。散布作業の頻度には年間を通じて大きな偏りがあり、主に夏季に多く、冬季に少ないことが明らかになった。このことは今後のモニタリングを指標とした健康診断にあたっては特に夏季に重点をおく必要があることを示唆している。

また、同じ作業員が殺虫剤、殺鼠剤、シロアリ防除剤、ガス製剤など様々な種類の薬剤を使用していることも明らかになっており、本研究はその中でも生物学的モニタリング手法の利用が可能な有機リン代謝物に着目して作業管理を目指すものであるが、他にも使用頻度が高い薬剤も多く、尿中アルキルリン酸のみでは十分な作業管理ができない場合もあることがわかった。しかし、これまでほとんど手がつけられてこなかったこの業種での曝露モニタリングが可能となることは労働衛生管理上画期的なことと考える。

作業員は作業中に急性症状を経験する場合もあることから、作業管理、健康管理の徹底が必要であることが

明らかである。また、保護具の着用は曝露濃度が高い場合には行われているが、それ以外の場合は行われていないこともわかった。活性炭入りマスクにしても使い捨てのものがかなりの部分を占めており、薬剤の吸入を防ぐ上では十分でない場合があることがうかがわれる。

有機リン取り扱い作業員としての殺虫剤散布作業員の有機リン曝露の生物学的モニタリングによる曝露評価はこれまで世界的にも報告はきわめて限られている。本調査研究では、4種類の尿中 DAP 測定により、従来行われてきた血清コリンエステラーゼによるモニタリングでは非曝露者と区別できなかった有機リン系殺虫剤への曝露量を評価可能なことが示された。

もともと尿中有機リン代謝物の分析は煩雑な上に時間がかかるため、多数の検体処理を必要とするスクリーニングには不向きであった。最近では少数ではあるが、一般人口集団での尿中代謝物のデータも出始めている。

われわれは前述のようにこの約2年間の検討により、簡便かつ十分な精度をもつ尿中有機リン代謝物分析法を開発し(資料)、研究ではこの方法を用いた。

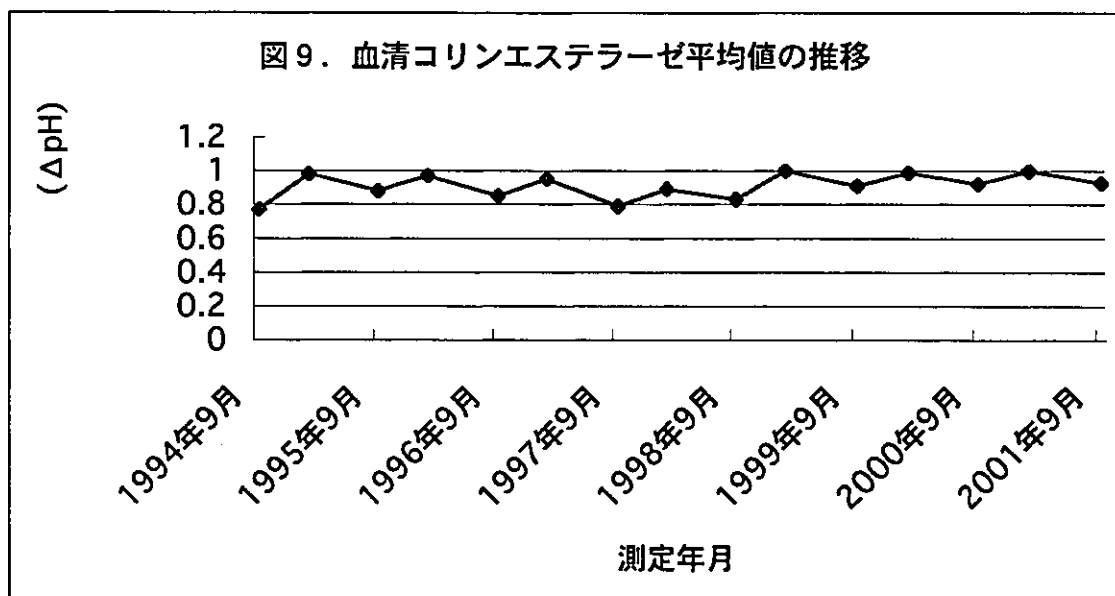
本調査研究では問診により、受診

日から 2 日前までの薬剤散布状況を調査し、有機リン取扱の有無により、2 群に分けてそれぞれ 4 種類の有機リン代謝物濃度について検討したが、DMP、DEP で有機リンを取扱った群に高い傾向を認めたものの、はっきりとした所見は得られなかった。一方、DMTP、DMEP ではむしろ逆の傾向も見られている。

さらにこの 1 カ月間の取扱の有無で同様の検討を行うと、DMP、DMTP で同様の傾向を認めたが、その他の代謝物では両群の測定値はほとんど変わらなかった。これは作業者が実際に扱った有機リン殺虫剤の主な代謝物のうち、DMP、DMTP が曝露を反映して増加した可能性があることを示唆している。DMTP については曝露後、ある程度代謝に要する時間経過の後、増加しているのかもしれない。

次に、血清、あるいは血球コリンエステラーゼと尿中有機リン代謝物の相関にはいずれもはっきりとした傾向が見られなかった。この背景には、この作業者集団の有機リン曝露が年々減少していること、及び今回の調査が年間では作業の閑散期にあ

たり、我々のこの十数年間の測定結果に照らしても、コリンエステラーゼの値は年間では比較的高い時期になっていること、殺虫剤の代謝速度やコリンエステラーゼ活性値は個人差が大きいこと、最終作業と採尿との時間間隔が一定でなかったことがあると考えられる。前述のようにこの作業者集団に対して、この約 30 年間コリンエステラーゼの測定を続けてきたが、測定方法が同じ 1995 年から 2001 年の推移を見ると(図 9)、全体にわずかな増加の傾向があり、毎年 9 月、3 月の測定では閑散期の 3 月に比べ、繁忙期の 9 月はやや低値を示していることがわかる。今回の健康診断は閑散期の 12 月に行っていることから繁忙期に比べてコリンエステラーゼの値は高くなっていることが推測される。一方、尿中有機リン代謝物のばらつきは大きく、対数正規分布に近似していることから今回は幾何平均値で評価したが、我々が今回採用した尿中有機リン代謝物の分析法開発の過程で行った非曝露者集団の結果と比べて大きな違いは見られなかった。



最近、殺虫剤散布の方法も一定の改善が行われ、問診で得られた情報からも、以前のような高濃度曝露は少なくなっているが、時に急性症状を伴うような曝露が存在することが明らかになっている。特に尿中代謝物が高い値を示した数例の作業員については作業管理上の問題が存在していることが疑われるが、現段階ではその背景は明らかになっていない。曝露濃度は作業の現場、対象とする施設、製剤の種類によって大きく異なることが推測される。作業員はこれらの作業条件が毎日異なっているため、今後は特に採尿前1～2日の作業状況の聴き取りをより重点的に行い、曝露の大きい作業を明らかにす

る必要がある。また、平行して作業中の作業員の観察も必要である。

本方法は作業員への負担が少なく、高濃度はもちろん低濃度曝露をも鋭敏に反映する点で、作業管理への応用が可能であり、今後殺虫剤、農薬等を取り扱う作業員だけでなく、非曝露一般集団に対する曝露指標としても有用と考えられる。

文献

- Bardin, G. et al., *Arch. Intern. Med.* 154 (1994), p. 1433.
- Barr, B. et al., *Environ. Health. Perspect.* 112 (2004), p. 186.
- Bravo, R. et al., *J. Anal. Toxicol.* 26 (2002), p. 245.
- Hardt, J. and Angerer, J., *J. Anal. Toxicol.*

- 24 (2000), p. 678.
- Maroni, M. et al., *Toxicol. Lett.* 33 (1986),
p. 115.
- Oglopline, N. et al., *Analyst.* 126 (2001),
p. 1037.
- Shafik, M. et al., *J. Agric. Food. Chem.* 19
(1971), p. 885.
- Steenland, K. et al., *Am. J. Public. Health.*
84 (1994), p. 731.

本研究の一部は中央労働災害防止協会平成16年度労働安全衛生に関する調査研究として行われた。

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

- 化学物質によるヒト生殖・次世代影響の解明と内分泌かく乱作用
検出のための新たなバイオマーカーの開発
— 有機リン殺虫剤曝露と PON1 遺伝子型によるヒト白血球、精子の 8-ヒドロキシデオキシグアノシンレベル —

研究協力者

李チュルホ 名古屋大学大学院医学系研究科社会生命科学講座環境労働衛生学

主任研究者

那須民江 名古屋大学大学院医学系研究科社会生命科学講座環境労働衛生学

分担研究者

上島 通浩 名古屋大学大学院医学系研究科社会生命科学講座環境労働衛生学

研究要旨

有機リン殺虫剤は *vitro* や *vivo* で活性酸素種(ROS)の産生を誘発すると報告されてきた。パラオキシナーゼは、有機リン殺虫剤のオキシソンを加水分解する酵素であるが、これはマクロファージや血清中の酸化ストレスをダイレクトに減少させる。パラオキシナーゼ 1(PON1)の Q アレルはパラオキシソンの加水分解の効率が R アレルの数分の一である。我々は有機リン殺虫剤がヒト体内で酸化ストレスレベルを上昇させ、PON1 遺伝子型が Q/R や R/R よりも Q/Q を持つヒトでより多くの ROS が産生されるという仮説を調べるためにこの研究を行った。

有機リン殺虫剤を使用する 18 人と使用しない 18 人の末梢血の白血球及び精子細胞から抽出した DNA および尿中の 8-ヒドロキシデオキシグアノシン(8-OHdG)レベルを測定した。また、尿中の殺虫剤代謝物濃度を測定し、8-OHdG とともに殺虫剤曝露の状況と PON1 遺伝子型による比較を行った。白血球及び尿中の 8-OHdG の平均値は対照群に比べて殺虫剤曝露作業員で有意に高い結果であった。尿中のジメチルリン酸、4種のジアルキルリン酸合計量は、夏にのみ

Q アレルの数が減少するにつれ減少傾向がみられた。Q アレル数と白血球及び尿中の 8-OHdG 値は一定の傾向を示さなかった。

これらの結果は有機リン殺虫剤が酸化ストレスを誘発することを示唆しているが、PON1 遺伝子型の有機リン殺虫剤代謝への関与については、明快な結論を得られなかった。今回の研究では使用したサンプル数が少なく、曝露群において最終曝露から尿、血液採取までの時間を統一していないため、今後これらの点をふまえた研究が必要である。

A. 研究目的

有機リン系殺虫剤は殺虫剤や神経ガスとして幅広く使われている。シトクローム P450 依存性ミクロソームモノオキシゲナーゼによって in vivo で活性化され酸化脱硫による高毒性酸素(oxon)類似物質となる。この過程は肝臓で主に起こる。肝には、グルタチオン-S-トランスフェラーゼやモノオキシゲナーゼ、パラオキシナーゼのようなチオンやオキシソンを解毒できる酵素がいくつか存在する。

殺虫剤は in vitro や in vivo で活性酸素種(ROS)の産生を誘発すると報告されてきた。過酸化水素(H₂O₂)、超酸化物(O₂⁻)、ヒドロキシルラジカル(HO)のような ROS は生体高分子と反応し、酵素の不活性化や脂質の過酸化、そして 8-OHdG のような DNA 傷害を起こす。

パラオキシナーゼは有機リン系神経作用剤や殺虫剤を加水分解するエステラーゼ蛋白である。ヒトのパラオキシナーゼ 多重遺伝子集団は第 7

染色体の長腕の q21-q22 に位置し、お互いに隣接し、PON1、PON2、PON3 と名づけられた 3 つのメンバーを含む。PON1 は有機リン系殺虫剤のオキシソン誘導体をジエチルリン酸に代謝する酵素である。チオノ型有機リン剤のオキシソン誘導体は、肝臓や肺組織中の PON1 の存在パターンと類似しているシトクローム P450 3A 族による酸化的脱イオウ化により生成される。PON1 はマクロファージや血清中の酸化ストレスを直接減少させ、PON1 が欠落すると血清だけでなくマクロファージでも酸化ストレスが増加する結果となる。

PON1 活性の分子基盤は遺伝子の多型により決定される。すなわち position192 でのアミノ酸 single glutamine(Q)→arginine(R)への置換である。パラオキシソンの加水分解において、PON1 の Q アレル(position 192 がグルタミン)は R アレル(position 192 がアルギニン)よりも効率が数分の一となりうる。

これらの事実は有機リン系殺虫剤がヒト体内の酸化ストレスレベルを上昇し、PON1 遺伝子型が Q/R や R/R よりも Q/Q であるヒトでより多くの ROS が産生されるという仮説を導いている。これらを検証するために、我々は、有機リン殺虫剤を使用する 18 人と使用しない 18 人の末梢血の白血球及び精子から抽出した DNA および尿中の-OHdG レベルを測定し、殺虫剤使用の状況と PON1 遺伝子型による比較を行った。

B. 研究方法

対象

主に有機リン系殺虫剤に曝露した男性 18 人、曝露していない男性 18 人をこの研究の対象者とし、尿、末梢静脈血と精液を収集した。平均年齢と標準偏差はそれぞれ 33.8 ± 7.0 と 34.5 ± 7.5 である。個々の対象者よりインフォームドコンセントを取得したが、一般的な検査の結果を本人に返却した上で、資試料を連結不可能匿名化した。研究計画については、名古屋大学医学部倫理委員会の承認を得た。

DNA の抽出と多型解析

ゲノム DNA は K2 EDTA で抗凝固された末梢血と精子から DNA Extractor WB kit(Wako, Osaka, Japan)を

使用し、そのキットのプロトコールに従って分離した。

我々はアレル特異的蛍光 TaqMan プロブを使って PON1 遺伝子の遺伝子型分析を行った。オリゴヌクレオチドプライマー 5'-CTGAGCACTTTTATGGCACAAATGA-3' と 5'-ACCACGCTAAACCCAAATACATCTC-3' を PON1 遺伝子の 84 塩基対を増幅するために用いた。プローブ オリゴヌクレオチドのシーケンスは 5'VIC-CCTACTTACAATCCTG-3'(Q192 アレル特異的)と 5'FAM-CCCTACTTACGATCCTG-3'(R192 アレル特異的)を用いた。PCR 反応は、TaqMan2×Universal PCR Master Mix(Applied Biosystems, Foster, USA) 12.5ul、VIC と FAM でラベルされたプローブ、センスまたはアンチセンスプライマー と 100 ng のゲノム DNA を含む 25ul の反応液中で行った。プローブとプライマーの最終濃度はそれぞれ、200 nM と 900 nM に設定した。PCR サイクル条件は 50°C で 2 分、次に 95 度で 10 分を 1 回、そして 95 度で 15 秒、60 度で 1 分を 40 サイクル行った。

8-OHdG の分析

それぞれ 10 μ g の DNA は 20 mM 酢酸ナトリウム緩衝液(pH4.8) 100 μ l

に浮遊させた。サンプルはヌクレアゼ P1(Sigma, St Louis, MO)の 12 単位を 37°C、1 時間で、そして *Escherichia coli* アルカリフォスファターゼ (Sigma, St Louis, MO)の 1.3 単位を 1 M Tris-HCL 緩衝液(pH 7.5)に加えて 37 度で 1 時間インキュベートすることで、デオキシヌクレオチドに消化した。尿は 10000rpm で 5 分間遠心し、上清を測定に用いた。8-OHdG 測定に ELISA キット(8-OHdG Check, Japan Institute for Control of Aging, Fukuroi, Japan)を用いた。抗体を薄く張ったマイクロウェルプレートを用いて競合 ELISA を製品マニュアルに従って行った。8-OHdG 濃度は検量線によって算出した。

統計学的解析

有機リン系殺虫剤使用者とコントロール間の 8-OHdG 値の平均の比較に Wilcoxon 順位和検定を用いた。また 2 群間での PON1 遺伝子型の分布パターンを比較して傾向をつかむために χ^2 乗検定を用いた。殺虫剤使用者とコントロールの PON1 遺伝子型による 8-OHdG 増減の傾向の存在を検定するのに回帰分析を用いた。他の変数をコントロールした後、殺虫剤曝露、PON1 遺伝子型、交互作用の白血球や精子細胞中の 8-OHdG への影響を調べるために、一般線型モ

デルを用いた。

C. 研究結果

精子中の 8-OHdG において殺虫剤使用者と対照群の間に有意な差はなかった。しかし、血液白血球及び尿中の 8-OHdG 平均値は非曝露対照群に比べ殺虫剤使用者で有意に高かった。

PON1 Q/Q 遺伝子型の保有率は殺虫剤作業員、対照群ともに 16.7%であった。それらの間の比較では統計的に有意な差は見られなかった。白血球および尿中の 8-OHdG 値は、Q アレル数と一定の傾向を示さなかった。精子の 8-OHdG では、どの群においても有意な増減傾向は見られなかった。

殺虫剤曝露(殺虫剤作業員=1、対照群 = 2)、PON1 多型(Q/Q=1, Q/R=2, and R/R=3)、それらの間の交互作用の独立変数を含む尿中 8-OHdG の一般線型モデルにおいて、3 つの変数全ては統計学的に有意であった。

D. 考察

白血球中の 8-OHdG 値の平均は対照群と比較して殺虫剤作業員で有意に高値を呈した。この結果は、有機リン殺虫剤がヒト白血球の酸化ストレスを誘発することを示す過去の研究結果と一致している。Phosphamidon,

trichlorfon, dichlorvos のような有機リン系殺虫剤は、SOD 活性阻害、マロンアルデヒド生成の増加、乳酸デヒドロゲナーゼの漏出、グルタチオンペルオキシゾーム活性の減少によって示されるように、酸化ストレスを誘発することが報告されてきた。しかし、殺虫剤作業者と対照者の精子の 8-OHdG 値は有意な違いが見られなかった。

PON1 多型の分布は人種間で大きく異なっている。*PON1* Q192 アレルの遺伝子頻度は白人で 0.69、ヒスパニックで 0.59、日本人で 0.34、韓国人で 0.4 である。殺虫剤作業者と対照群の *PON1* アレルの遺伝子頻度と、日本人の *PON1* アレル頻度である 0.34 を比較したところ、統計学的に有意差は見られなかった(χ^2 乗値は殺虫剤作業者と対照群で 2.14、コントロールで 0.55 であった)。多型分布のパターンは 2 つの集団で有意な差は無かった。

PON1 遺伝子型に関連して、殺虫剤作業者と対照群の白血球、精子および尿中の 8-OHdG 値を測定した。Q/Q タイプの殺虫剤作業者の白血球 8-OHdG 値は同じタイプのコントロールの白血球と比較して 2 倍であったが、サンプルサイズが小さかったため統計学的有意差は得られなかった(殺虫剤作業者、対照者ともに 3 人)。

PON1 は血漿に銅イオンを曝露した

場合にレシチン：コレステロールアシルトランスフェラーゼ (LCAT) 活性を保護するが、このように *PON1* は酸化ストレスを減少させる。そしてまた、*PON1* はリポキシゲナーゼ誘導性の HDL 脂質過酸化を減少させる。*PON1* 欠落マウスでは、血清酸化ストレスの増加が示され、それらの HDL はもはや酸化反応から LDL を保護することができないことが報告されている。肺組織では、*PON1* は主にクララ細胞、内皮細胞、肺胞上皮組織のタイプ I 細胞に存在する。肺胞の内面は有機リン化合物のような環境毒物への曝露を直接受ける。タイプ I 肺胞細胞中の *PON1* は吸入された有機リン系殺虫剤の毒性の保護に役割を果たしているかもしれない。

PON1 遺伝子型、曝露の有無、この 2 つの変数間の交互作用を独立変数として含む、尿中 8-OHdG 値に対する一般線型モデルにおいて、交互作用変数は尿中 8-OHdG 値の有意な決定要素であった。しかし、8-OHdG 産生への関与を示す一定の傾向はみられなかった。

また、尿中代謝物濃度については、夏には Q アレルの数が減少するにつれ尿中 DMP、DAP 濃度の減少傾向がみられたが、冬にはこの傾向は認められなかった。冬には殺虫剤の散布頻度が低くなることで夏と冬の結果