

ここからは、あなたのお気持ちや状態に当てはまるものをお答えください。

質問1 この1年くらいの間についてお聞きします。あなたは次の(1)～(10)にあげるものやその臭いに反応して、例えば頭痛、頭が働かなくなる、呼吸が苦しくなる、胃の不調、ふらふらするなどの症状を感じますか。それぞれについて、反応や症状の程度を0～10の点数で丸を付けて下さい。いくつか例のあるものは一番反応や症状がひどいものの点数に丸を付けて下さい。丸は1カ所だけです。

	全くなんと もない					中程度の症状					動けなくなる ほどの症状				
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
(1) 車の排気ガス	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10				
(2) たばこの煙	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10				
(3) 殺虫剤、除草剤、防虫剤、防蟻剤など	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10				
(4) ガソリン	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10				
(5) ペンキ、シンナー	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10				
(6) 洗剤類（消毒剤、漂白剤、浴室洗剤、床用洗剤など）	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10				
(7) 香水、消臭剤、芳香剤	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10				
(8) コールタール、アスファルト	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10				
(9) マニキュア、マニキュアの除光液、整髪剤、オーデコロン	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10				
(10) 新しいじゅうたん、カーテン、シャワーカーテン、新車の内装など	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10				

質問2 この1年くらいの中に、あなたは次の(1)～(10)にあげる経験がありますか。それぞれについて、その症状の程度を0～10の点数に丸を付けて下さい。いくつか例のあるものは一番反応や症状がひどいものの点数に丸を付けて下さい。丸は1カ所だけです。

	全くな もない	中程度の症状								動けな くなる ほどの症状	
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(1) 水道のカルキ臭などで体調が悪くなる（シャワー、お風呂、お湯の使用時など）	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(2) 特定の食品（キャンディー、ピザ、牛乳、脂っこい食べ物、肉、バーベキュー、タマネギ、ニンニク、香辛料、調味料、食品添加物など）を食べると体調が悪くなる	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(3) ある食品が異常なほどに食べなくなったり、または食べてしまったりする。あるいはその食品がないと体調不良になる。	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(4) 食後、一定時間体調が悪い	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(5) コーヒー、紅茶、日本茶、コーラ、チョコレートなどを <u>飲む・食べる</u> と体調が悪くなる	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(6) コーヒー、紅茶、日本茶、コーラ、チョコレートなどを <u>飲まない・食べない</u> と体調が悪くなる	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(7) ハンバーガー、カップラーメンなどを <u>食べる</u> と体調が悪くなる	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(8) ハンバーガー、カップラーメンなどを <u>食べない</u> と体調が悪くなる	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(9) 少量のビールやワインのような少量のアルコールでも体調が悪くなる	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(10) 皮膚に触れる布製品、金属の装飾品、化粧品などで体調が悪くなる	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(11) 医薬品、インプラント（人工品の体内への埋め込み）、入れ歯、避妊器具などで体調が悪くなる	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(12) 樹木、草、花粉、家の埃（ほこり）・塵（ちり）、カビ、動物のふけ、虫さされ、特定の食物などでぜん息、鼻炎、じんましん、湿しんのようなアレルギー反応が起きる	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

質問3 この1年くらいの間に、あなたは次の(1)～(10)の症状を経験したことがありますか。それぞれについて、その症状の程度を0～10の点数に丸を付けて下さい。いくつか例のあるものは一番反応や症状がひどいものの点数に丸を付けて下さい。丸は1カ所だけです。

	全くな もない	中程度の症状								動けなくなる ほどの症状	
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(1) (筋症状) 筋肉、関節の痛み、けいれん、こわばり、力が抜ける	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(2) (気管粘膜症状) 眼の刺激、やける感じ、しみる感じ、息切れ、咳のような気管や呼吸の症状、たん、鼻汁が喉の奥の方に流れる感じ、風邪にかかりやすい	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(3) (心、循環器症状) どうき、脈のみだれ、胸の不安感などの心臓や胸の症状	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(4) (胃腸症状) 腹痛、胃けいれん、膨満感、吐き気、下痢、便秘などの消化器症状	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(5) (認識症状) 集中力・記憶力・決断力の低下、無気力などを含む思考力の低下	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(6) (情緒症状) 緊張しすぎる、上がりやすい、刺激されやすい、うつ、泣きたくなったり激情的になったりする、以前興味があったものに興味をもてないなどの気分の変調	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(7) (神経・末梢神経症状) めまい、立ちくらみなどの平衡感覚の不調、手足の動きがぎこちない、手足のしびれ、手足のチクチク感、目のピントが合わない	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(8) (頭部症状) 頭痛、頭の圧迫感、一杯に詰まった感じなどの頭部症状	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(9) (皮膚症状) 発疹、じんましん、アトピー、皮膚の乾燥感	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(10) (泌尿・生殖器症状) トイレが近い、排尿困難、尿失禁、外陰部のかゆみまたは痛みなどの泌尿器・生殖器症状 (女性の場合：生理時の不快感、苦痛などの症状)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

質問4 次の中で医師から診断されたことがあるものには○、現在治療中のものには◎を付けてください（複数回答可能）

- | | |
|-------------------------|---------------|
| 1. 喘息 | 2. 花粉症 |
| 3. アトピー性皮膚炎 | 4. 乾癬 |
| 5. アレルギー性鼻炎 | 6. アレルギー性結膜炎 |
| 7. 食物アレルギー | 8. シックハウス症候群 |
| 9. 化学物質過敏症 | 10. うつ病 |
| 11. その他の持病（具体的に： _____） | 12. 該当するものはない |

質問5 あなたの現在お住まいの住宅の種類は何ですか。（○は一つ）

- | | |
|-----------------|------------------|
| 1. 持家（一戸建て） | 2. 借家（一戸建て） |
| 3. 分譲マンション | 4. 賃貸マンション（アパート） |
| 5. その他（ _____ ） | |

※マンションにお住まいの方に質問です。

お住まいの階数は何階建てですか。地上（ _____ ）階建、地下（ _____ ）階建
どの階にお住まいですか。地上（ _____ ）階または地下（ _____ ）階

質問6 あなたが現在お住まいの住宅の建築時期はいつ頃ですか。（○は一つ）

- | | | |
|---------------|---------------|---------------|
| 1.～昭和24年 | 2.昭和25年～昭和45年 | 3.昭和46年～昭和55年 |
| 4.昭和56年～平成11年 | 5.平成12年以降 | 6.わからない |

質問7 あなたが現在お住まいの住宅では、過去7年以内に次のことがありましたか？

（各行で○は一つ）

- | | | |
|--------------------------|-------------------|--------|
| (1) 増改築 | 1. はい（ _____ ）年以内 | 2. いいえ |
| (2) 改装やリフォーム | 1. はい（ _____ ）年以内 | 2. いいえ |
| (3) 新しい家具、ベッド、カーペットなどの購入 | 1. はい（ _____ ）年以内 | 2. いいえ |

質問8 あなたが現在お住まいの住宅では、換気システムを動かす、換気扇を動かす、窓を開けるなど、部屋の換気をしていますか。（○は一つ）

1. ほとんど毎日する 2. 季節によらず時々する 3. 季節によっては時々する 4. ほとんどしない

質問9 家庭内でペットを飼育していますか？

1. はい（犬 _____ 匹、猫 _____ 匹、その他（ _____ ） _____ 匹） 2. いいえ

質問10 あなたの生活習慣についておたずねします。次の(1)～(10)のそれぞれの質問項目に対して、あなたが当てはまる方に「はい」、「いいえ」のいずれかに丸を付けて下さい。丸は1カ所だけです。

- | | | |
|--|-------|--------|
| (1) 週に1回以上たばこを吸いますか | 1. はい | 2. いいえ |
| (2) アルコール飲料（ビール、焼酎、日本酒、ワインなど）を週に1回以上飲みますか | 1. はい | 2. いいえ |
| (3) カフェインの入った飲料（コーヒー、紅茶など）を週に1回以上飲みますか | 1. はい | 2. いいえ |
| (4) 香水、ヘアスプレー、香り付きの化粧品を週に1回以上使用しますか | 1. はい | 2. いいえ |
| (5) 過去数年内に殺虫剤、防カビ剤処理剤を家や職場で使用しましたか | 1. はい | 2. いいえ |
| (6) 最近の仕事や趣味の中で、化学物質や煙、刺激臭にさらされることが週1回以上ありましたか | 1. はい | 2. いいえ |
| (7) あなたの周りに、タバコを吸う家族や同居人はいますか | 1. はい | 2. いいえ |
| (8) ガスストーブや石油ストーブを家庭で使用していますか | 1. はい | 2. いいえ |
| (9) 洗濯するとき、繊維を柔らかくする製品（柔軟剤）をよく使いますか | 1. はい | 2. いいえ |
| (10) ステロイド剤、鎮痛剤、抗うつ剤、精神安定剤、睡眠剤などをよく使いますか | 1. はい | 2. いいえ |

質問 1 1 あなたは次の(1)～(10)のことについて、日常生活で支障がありますか。それぞれについて、その程度を0～10の点数に丸を付けて下さい。
 いくつか例のあるものは一番支障の程度の大きいものの点数に丸を付けて下さい。丸は1カ所だけです。

	全く問題ない					中程度の支障					全くダメである
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(1) 食事をするとき支障がありますか	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(2) 支障なく毎日、職場や学校へ通えていますか	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(3) 新しい家具・調度品（机・タンス・カーテンなど）で支障がありますか	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(4) 衣類の使用に支障（皮膚のかゆみ・湿疹など）がありますか	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(5) 旅行や車のドライブに支障（車酔いなど）がありますか	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(6) 化粧品や防臭剤などの臭いをかいた時に支障がありますか	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(7) 集会やレストランなどへ外出するなど、一般の社会活動に参加するのに支障がありますか	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(8) 趣味やスポーツなど好きなことが支障なくできますか	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(9) 配偶者などの家族とのコミュニケーションに支障がありますか	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(10) 日々の日常生活のなかで、庭の手入れ、車の洗浄、料理・家の掃除、アイロンがけなどをするのに支障がありますか	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

質問12 最近1か月間のあなたの状態についてうかがいます。最もあてはまる回答の番号に丸をつけてください。丸は1カ所だけです。全ての質問にもれなく回答してください。

	ほとんどな かった	ときどきあ った	しばしば あった	ほとんどい つもあった
(1) 活気がわいてくる	1	2	3	4
(2) 元気がいっぱいだ	1	2	3	4
(3) 生き生きする	1	2	3	4
(4) 怒りを感じる	1	2	3	4
(5) 内心腹立たしい	1	2	3	4
(6) イライラしている	1	2	3	4
(7) ひどく疲れた	1	2	3	4
(8) へとへとだ	1	2	3	4
(9) だるい	1	2	3	4
(10) 気がはりつめている	1	2	3	4
(11) 不安だ	1	2	3	4
(12) 落ち着かない	1	2	3	4
(13) ゆううつだ	1	2	3	4
(14) 何をするのも面倒だ	1	2	3	4
(15) 物事に集中できない	1	2	3	4
(16) 気分が晴れない	1	2	3	4
(17) 仕事・家事・勉強が手につかない	1	2	3	4
(18) 悲しいと感じる	1	2	3	4
(19) めまいがする	1	2	3	4
(20) 体のふしぶしが痛む	1	2	3	4
(21) 頭が重かったり頭痛がする	1	2	3	4
(22) 首筋や肩がこる	1	2	3	4
(23) 腰が痛い	1	2	3	4
(24) 目が疲れる	1	2	3	4
(25) 動悸や息切れがする	1	2	3	4
(26) 胃腸の具合が悪い	1	2	3	4
(27) 食欲がない	1	2	3	4
(28) 便秘や下痢をする	1	2	3	4
(29) よく眠れない	1	2	3	4

以上で全ての質問が終了しました。ご回答に漏れがないかどうか改めてご確認ください。ご多忙の中、本調査にご協力いただき、誠に有難うございました。

室内環境中微量化学物質による人の健康影響に関する分子疫学研究

分担研究者	加藤貴彦	熊本大学大学院生命科学研究部	公衆衛生・医療科学	教授
	嵐谷奎一	産業医科大学・産業保健学部		名誉教授
研究協力者	崔 笑怡	熊本大学大学院生命科学研究部	公衆衛生・医療科学	
	盧 溪	熊本大学大学院生命科学研究部	公衆衛生・医療科学	
	日浦瑞枝	熊本大学大学院生命科学研究部	公衆衛生・医療科学	
	平岡朋子	熊本大学大学院生命科学研究部	公衆衛生・医療科学	

研究要旨

化学物質過敏症患者の診断・治療のためにMillerらによって開発された調査票Quick Environmental Exposure AND Sensitivity Inventory (QEESI)を用いて、“化学物質に対し感受性の高い人々を“化学物質過敏性集団”(Chemical Sensitive Population: 以下CSPと略)を定義し、その実態把握と遺伝的感受性要因について検討した。南九州に所在する事業所従業員1084名を対象とした。調査票は、Millerらの調査票を石川らが翻訳したもの参考とし、さらに若干の変更を加えて使用した。また健診時の余剰血液を用いてゲノムDNAを抽出し、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド等の代謝に關与するアセトアルデヒド脱水素酵素 (Aldehyde dehydrogenase, ALDH) 2、グルタチオン S-トランスフェラーゼ(Glutathione S-transferase, GST) M1、T1 そしてparaoxonase 1 (PON1) 各遺伝子の代表的な遺伝子多型を分析した。本研究は、熊本大学大学院生命科学研究部「倫理審査」において承認されたうえで行われた。シックハウス症候群と診断されたことがある人は 0人 (0%) であり、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 4人 (0.3%) であった。また、Millerらの設定したカットオフ値(症状 ≥ 40 、化学物質曝露による反応 ≥ 40 、その他の化学物質曝露による反応 ≥ 25)を満たし、化学物質に対し過敏だと考えられる人の割合は 8人 (0.7%) であった。次に北條らが日本人向けに開発した診断基準に基づき、調査対象者をケース群 (CSP) とコントロール群 (非ケース) の2群に分け、ALDH2、GSTM1、GSTT1、PON1 それぞれのGSTM1 null、GSTT1 null、ALDH2 rs671、PON1 Arg192Gln 各遺伝子多型頻度を比較検討した。その結果、各遺伝子多型頻度に関し2群間に統計学的に有意な差は認められなかった。日本人CSPにおいて、これらの遺伝子多型の関与が大きくないと考えられた。

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。我々は2003年に南九州に所在する2か所の事業者従業員を対象と

して、Quick Environmental Exposure AND Sensitivity Inventory (QEESI) を用いて健康調査を実施した。本分担研究では、健康障害の実態について検討するとともに、化学物質への曝露に対し、感受性の高い人々を“化学物質過敏性集団”(Chemical Sensitive

Population: 以下CSPと略)を定義し(図1)、その遺伝的感受性要因について検討した。

B. 研究方法

1. 調査対象者および調査期間

QEESIによる質問票による調査は、南九州内の2つの企業、IC基盤を主な生産品とするA社1310名(男936名、女374名)と紙パルプ製品を生産品とするB社894名(男778名、女113名)を対象とした。調査は平成15年8月から10月に行った。調査票の回答率は90.2%、遺伝子解析に関する同意が得ることができ、解析可能なゲノムDNAが得られた対象数は、総計1084名(49.3%)、A社502名(男性390名、女性112名)、B社582名(男性579名、女性3名)であった。

2. 調査内容および研究方法

QEESIは、Millerらが、カレンらによって提唱された Multiple Chemical Sensitivity (MCS) のスクリーニングのための調査票として開発したものである。[1]。CSPの特徴に関する調査項目は、石川らが日本人向けに翻訳し、さらに内山らが改良を加えたものを参考に作成した。Millerらが開発したオリジナルのQEESIは、“Chemical Exposure (化学物質曝露による反応)”、“Other exposure (その他の化学物質曝露による反応)”、“Symptoms (症状)”、“Masking Index (症状の偽装)”、“Impact of Sensitivities (日常生活の障害の程度)”の5項目であり、Impact of Sensitivitiesを除き各10問から成っている。今回我々は、対象者が患者ではなく一般集団のため、これらの5項目のうち、1999年、Millerらが、カットオフ値を設定することで、化学物質に感受性の高い人や対照群となる人を設定できるとした“Chemical Exposure”、“Other exposure”、“Symptoms”の3項目について調査を行った。調査結果は3項目の10問それぞれについて0から10段階で回答を依頼

し、各項目の合計を0から100のスコアとして算出した。

また同時に、シックハウス症候群・化学物質過敏症・アレルギー疾患診断の有無についても調査を行った。解析した遺伝子は、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、トルエンに代謝に関与し、かつ機能との関連性が明らかな遺伝子として、glutathione S-transferase (GST) M1、GSTT1、aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2)、paraoxonase 1 (PON1) を候補遺伝子とし、*GSTM1 null*、*GSTT1 null*、*ALDH2 rs671*、*PON1 Arg192Gln* の各遺伝子多型の分析を行った [2-4]。統計解析にはロジスティック回帰分析を行い、解析には SPSS ver 19 を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究では、調査票による調査に加え、調査協力を得た従業員からはゲノムDNAも収集している。従って、本研究に関しては、「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針」に従うことを表明し、平成15年4月9日(受付番号82)に宮崎大学医学部、平成23年5月11日(受付番号168)に熊本大学生命科学研究部倫理委員会において承認されている。そして記述内容に基づき、すべての研究協力者から、遺伝子解析に関する文書による研究協力の同意を得ている。調査票を使用するにあたっては、調査に関し同意を得ること、その解析は集団で行い個人情報保持されることを表明している。

C. 研究結果

1. CSPの原因とされる化学物質であるホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、トルエン、スチレン、有機リンの代謝経路

(1) ホルムアルデヒドの代謝

ホルムアルデヒドは、水溶性であるため鼻腔粘膜に作用することが知られており、IARC のランク 2A に属する発癌物

質である。代謝にはグルタチオン (GSH) が関与し、グルタチオン依存性ホルムアルデヒドジヒドロゲナーゼが主たる役割を担っているものと考えられる。また、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。

(2) アセトアルデヒドの代謝

通常、飲酒により体内に入ったエチルアルコールは、胃や小腸から吸収され肝臓内のアルコール脱水素酵素によりアセトアルデヒドへと分解される。室内空気中のアセトアルデヒドも、次のステップとして、ALDH2 によって酢酸へ代謝される。ALDH2 は、517 個のアミノ酸から構成され、487 番目のアミノ酸を決める塩基配列 (rs671) の違いにより、3 つの遺伝子多型に分かれる。グアニンを 2 つ持っている *1/*1 (GG) タイプと、グアニンの 1 つがアデニンに変化した AG タイプ (*1/*2)、2 つともアデニンになった AA タイプ (*2/*2) である。*1/*1 タイプの ALDH2 に対し、*1/*2 タイプは約 1/16 の代謝能力しかなく、*2/*2 タイプにいたっては代謝能力を失っている。*1/*2 の活性が 1/16 であるのはアセトアルデヒド脱水素酵素が 4 量体を形成し、*2 タイプが優性に活性を無力化によって起きた結果である。

アセトアルデヒドは毒性が強く、悪酔い・二日酔いの原因となる。つまりアセトアルデヒド脱水素酵素の活性が弱いということは、毒性の強いアセトアルデヒドが体内で分解され難く、体内に長く留まるということであり、*1/*2 タイプと *2/*2 タイプは、アセトアルデヒドの毒性の影響を受けやすい体質である。

(3) 有機リン化合物の代謝

クロルピロホスは有機リン系殺虫剤の代表的な一つであり、農薬として使用される以外に、家屋のシロアリ駆除に用いられてきた。2003年の建築基準法の改正に伴い、

居室への使用は禁止されたが、5年以上の経過した家屋は規制対象外となっている。

クロルピロホスの代謝は主に肝臓で行われ、Cytochrome P450 (CYPs) の複数の isoform が関与している。肝臓以外では、血清中の paraoxonase が解毒化に貢献している。Paraoxonase には1、2と3があり、paraoxonase 1には、Arg192Glnの遺伝子多型が知られ、Arg192がGln192より高い活性があることが報告されている [3]。

2. シックハウス症候群・化学物質過敏症・アレルギー疾患診断の有無

1084名中、“シックハウス症候群”と診断されたことがある人と回答した人は0名、“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4名 (0.3%) であった。また、気管・呼吸器・皮膚・目・鼻・喉等のアレルギー疾患と診断されたことがある人は、259名 (23.9%) であった (図2)。

3. QEESIの調査結果

(3-1) 化学物質曝露による反応

全く症状の無いと回答した人 (スコア0) は40.3%、1~39のスコアを示す人は57.6%、40~のスコアを示す人は2.1%であった。

(3-2) その他の化学物質曝露による反応

全く症状の無いと回答した人 (スコア0) は15.5%、1~24のスコアを示す人は77.8%、25~のスコアを示す人は6.7%であった。

(3-3) 症状

全く症状の無いと回答した人 (スコア0) は32.3%、1~39のスコアを示す人は61.2%、40~のスコアを示す人は6.5%であった。

4. Millerらのカットオフ値によるスクリーニング

Millerらは、本調査に用いた“Chemical Exposure (化学物質曝露による反応)”、“Other exposure (その他の化学物質曝露による反応)”、“Symptoms (症状)”、の3項目を用いて、各項目の合計スコアに

ついてそれぞれ、 ≥ 40 、 ≥ 25 、 ≥ 40 を high cutoff point (以下カットオフ値とする) に設定し、このカットオフ値を満たした人を化学物質に対して感受性の高い群としてスクリーニングし得るとした。今回の我々の調査では、これら3つの基準を満たしていた人は、0.7%であった。また、2つの基準を満たしていた人は、2.9%であった(図3)。

5. 遺伝子多型の分析結果

“Chemical Exposure (化学物質曝露による反応) ”、“Other exposure (その他の化学物質曝露による反応) ”、“Symptoms (症状) ”、の3項目のスコアを全く症状の無いと回答した群 (スコア0)、1~19群、20~39群、40~群の4群に分けた。そして各スコア群と *GSTM1 null*、*GSTT1 null*、*ALDH2 *1&*2*、*PONI Arg&Gln* の各遺伝子多型頻度との関連について解析を行った(表1、2、3)。3つの下位調査項目すべてのスコア群について、4つの遺伝子多型の頻度に統計学的に有意な差は認められなかった(表1~3)。

6. 北條らのカットオフ値によるスクリーニング

2009年、北條らが日本人データに基づき、QEESIを用いたシックハウス症候群に関する新たなカットオフ値を提案した。その結果によると、日本人を対象とした場合、QEESIの3つの下位尺度(化学物質曝露による反応、症状、日常生活障害)の3項目が信頼性と妥当性が高く、微量化学物質によるシックハウス症候群や化学物質過敏症の補助診断やスクリーニング用問診票として有効だったと報告している[5]。スクリーニングのカットオフ値は、化学物質曝露による反応:40、症状:20、日常生活障害:10と設定された。

今回の我々の調査では、“日常生活障害”については回答を得ていないため、“Chemical Exposure (化学物質曝露による反

応)”と、“Symptoms (症状)”の2項目を用いて、“化学物質過敏集団”(Chemical Sensitive Population: 以下CSPと略)を定義したところ、1084名中47名が該当した。

7. 北條らの定義によるケース(CSP)群に関するケース・コントロール研究

上記研究結果6で2群に分けたケース群(CSP)とコントロール群(非ケース)で、*GSTM1 null*、*GSTT1 null*、*ALDH2 *1&*2*、*PONI Arg&Gln* の各遺伝子多型の頻度を比較検討した。2群間で4つの遺伝子多型の頻度に関し、統計学的に有意な差は認められなかった(表4)。

D. 考察

室内空気中化学物質による健康障害に関し、1)中毒 2)免疫学的機序 3)心因的機序 そして病態が明らかにされていない 4)MCS (Multiple Chemical Sensitivity) の4つの病態機序が推定されている。そして原因化学物質として、ホルムアルデヒド、トルエン、キシレンのようなVOCや有機リン系化合物が発症に関与していると考えられている。

我々の調査では、シックハウス症候群、化学物質過敏症と診断されたことがある人は、調査対象となった事業所従業員において1%以下であった。ただし、これらの健康障害が社会に十分に認知されているとはいえ、診断を行う医師の認知差を反映している可能性もある。

MillerらのQEESIを用いた調査によれば、対象群の6.6%が設定した3項目のカットオフ値を満たし、15.8%が2項目を満たしていた(図2)[6]。日本で実施された調査としては、2000年に内山らの一般住民を対象とした研究報告がある[7]。内山らは全国から層化2段階無作為抽出した20歳以上の男女4000人以上(有効回答数2851(71.3%))を対象とし、QEESIを翻訳した

質問票による面接調査を実施した。その報告によれば、設定したカットオフ値を満たした人は全体で0.74%であり、米国における割合の10分の1であった。内山らの報告と同様に我々の調査結果でも、3項目を満たした人は0.7%であり、米国人と比較し、日本人の高感受性者の割合が低いという結果が示された。

本研究では、これら化学物質に対する高感受性要因の一つとして、遺伝子多型の違いに焦点を合わせて研究を実施した。解析対象とした遺伝子は、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、トルエン、キシレンの代謝に関与すると推測される *ALDH2*、*GSTM1* と *GSTT1* の遺伝子多型、そして有機リン系化合物の代謝に関与する *PON1* の遺伝子多型である。

*ALDH2*は、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酵素である。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報告されている [8]。これまでの研究によって、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 [4]。この遺伝子型をホモで持った人 (*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とが知られている。Kawamotoらによれば、*ALDH2* の遺伝子多型によって、トルエン代謝に差が生じることが報告されており [9]、*ALDH2*の代謝能力とトルエンの毒性が関連する可能性が示唆される。

ホルムアルデヒド代謝の第1段階に関

与すると推定されている *GST*は、生体外化学物質、薬剤の抱合、解毒に関与する代表的な代謝酵素である。*GST*には多数 (μ 、 θ 、 π 、 α クラス等) 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。しかし、現在のところの *GST*分子種がホルムアルデヒドの代謝に関与しているのかは明確ではない。これらのなかで μ クラスの *GSTM1* と θ クラスの *GSTT1* には遺伝子欠損型である *GSTM1 null* タイプと *GSTT1 null* タイプの存在が知られ、代謝能が欠損している。

本研究では、Millerらが開発した QEESIの翻訳版を用い、2009年に北條らによって日本人向けに設定されたカットオフ値を用いて、対象集団をケース群 (CSP群) と非ケース群の2群に分け、それぞれの遺伝子多型の頻度について解析した。しかし今回の我々の分析結果では、*ALDH2*、*GSTM1*、*GSTT1*、*PON1*の遺伝子多型と関連は認められなかった。すなわち、日本人においてはこれら4つの遺伝子多型がCSPの遺伝的背景の一つであることを証明することはできなかった。

2004年、Eyssenら [10]が、MCSに関する症例・対照研究を実施し、代謝酵素の遺伝子多型との関連を報告した。対象は女性白人 (症例203人、対照162人) であり、症例はトロント大学健康調査によってMCSに関する過去6つの論文によって提示された症状とリンクした171症候と85曝露情報、そして9つの特徴に関する質問票にもとづき定義されている。分析対象とした遺伝子は、降圧剤デブリソキン等の代謝酵素である、Cytochrome P4502D6 (*CYP2D6*)、アシルアミン代謝酵素 N-acetyltransferase (*NAT*) 1、*NAT*2、有機リン系農薬の代謝酵素 Paraoxonase (*PON*)、そして Methylene-tetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) である。

その結果、CYP2D6 のホモ活性型は、ホモ非活性型と比較しオッズ比 3.36、NAT2 迅速型は、遅延型と比較しオッズ比 4.14 と統計学的に有意なリスクの上昇が観察された。また、PON1 (L55M) と PON1 (Q192R) に関しては、それぞれヘテロ型の軽度のリスク上昇(オッズ比2.05、1.57)が認められた。一方、NAT1、MTHFR の遺伝子型頻度に有意差は認められなかった。

ドイツの Schnakenberg らは [11]、QEESI を参考に独自の調査票を作成し、521 人の対象者を化学物質過敏症が疑われるケース群とその対照群に分け、NAT2、GSTMI、GSTT1 と GSTP1 の遺伝子多型との関連について解析している。その結果、GSTMI null、GSTT1 null タイプ保有者で、それぞれオッズ比が 2.08、2.80 と統計学的に有意な上昇が認められたと報告している。またイタリアの De Luka ら [12] は、MCS のケース群 (226 名) と対照群 (218 名) に対し、P450 isoform、UGT1A1、GSTMI、GSTT1 と GSTP1 の代表的な遺伝子多型を分析している。しかし、いずれの遺伝子多型もケース群と対照群とのあいだに有意な差は認められなかったと報告している。さらに、Wiesmuller らは [13]、自己申告に基づく MCS をケース群とし、その対照群と NAT1、NAT2、PON1、SOD2 それぞれの代表的な遺伝子多型との関連について検討している。この報告でも、いずれの遺伝子多型もケース群と対照群とのあいだに有意差は認められていない。我々の研究でも、Schnakenberg らと Wiesmuller らの報告と同様に、CSP と ALDH2、GSTMI、GSTT1、PON1 それぞれの遺伝子多型と関連は認められなかった。

今後我々は、まだ未解析な GSTP1、SOD2、NAT2 の代表的な遺伝子多型に関し、分子疫学的解析をすすめて行く予定である。一方、化学物質に対する訴えは、

中年女性に多いことが報告されており、性別にわけた詳細な解析も行う予定である。

E. 結論

化学物質に対し高い感受性を示す“化学物質高感受性集団” (Chemical Sensitive Population: CSP) と定義し、その個体の感受性要因の同定を目的としてホルムアルデヒド、アセトアルデヒドの代謝に関与す ALDH2、GSTMI、GSTT1、PON1 の遺伝子多型と QEESI のスコアとの関連性について検討した。しかし、CSP と解析した遺伝子の遺伝子多型とのあいだに、統計学的に有意な関連は認められなかった。

健康危険情報
なし

研究発表

1. 論文発表 :

Fujimori S, Hiura M, Cui XY, Lu X, Katoh T. Factors in genetic susceptibility in a chemical sensitive population using QEESI. Environ Health Prev Med. (in internet)

2. 学会発表

第 11 回日本分子予防環境医学研究会で発表(倉敷)、2012 年 1 月

知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

該当せず

参考文献

- 1) Miller C: The compelling Anomaly of Chemical Intolerance. The role of Neural Plasticity in Chemical Intolerance. The New York Academy of Sciences, p1-23, 2001.

- 2) Katoh T, Nagata N, Kuroda Y, Itoh H, Kawahara A, Kuroki N, et al. Glutathione S-transferase M1 (GSTM1) and T1 (GSTT1) genetic polymorphism and susceptibility to gastric and colorectal adenocarcinoma. *Carcinogenesis*. 1996; 17: 1855-9.
- 3) Yamasaki Y, Sakamoto K, Watada H, Kajimoto Y, Hori M. The Arg192 isoform of paraoxonase with low sarin-hydrolyzing activity is dominant in the Japanese. *Hum Genet*. 1997; 101: 67-8.
- 4) Takeshita T, Morimoto K, Mao X, Hashimoto T, Furuyama J. Characterization of the three genotypes of low Km aldehyde dehydrogenase in a Japanese population. *Hum Genet*. 1994; 94: 217-23.
- 5) Hojo S, Sakabe K, Ishikawa S, Miyata M, Kumano H. Evaluation of subjective symptoms of Japanese patients with multiple chemical sensitivity using QEESI((c)). *Environ Health Prev Med*. 2009; 14: 267-75.
- 6) Miller C, Prihoda. The environmental exposure and sensitivity inventory (EESI): a standardized approach for measuring chemical intolerance for research and clinical applications. *Toxicol Ind Health*. 1999; 15: 370-385.
- 7) 内山巖雄、村山留美子. 平成 11 年度厚生科学研究費補助金報告書—公衆衛生学的立場から見た化学物質過敏症. 2000; 1-5
- 8) Harada S, et al. Aldehyde dehydrogenase polymorphism and alcohol metabolism in alcoholics. *Alcohol* 1985; 2: 391-392.
- 9) Kawamoto T, Matsuno K, Kodama Y, Murata K, Matsuda S. ALDH2 polymorphism and biological monitoring of toluene. *Arch Environ Health*. 1994; 49: 332-6.
- 10) McKeown-Eyssen G, Baines C, Cole DE, Riley N, Tyndale RF, Marshall L, Jazmaji V. Case-control study of genotypes in multiple chemical sensitivity: CYP2D6, NAT1, NAT2, PON1, PON2 and MTHFR. *Int J Epidemiol*. 2004; 33: 971-8.
- 11) Schnakenberg E, Fabig KR, Stanulla M, Strobl N, Lustig M, Fabig N, et al. A cross-sectional study of self-reported chemical-related sensitivity is associated with gene variants of drug-metabolizing enzymes. *Environ Health*. 2007; 6: 6.
- 12) De Luca C, Scordo MG, Cesareo E, Pastore S, Mariani S, Maiani G, et al. Biological definition of multiple chemical sensitivity from redox state and cytokine profiling and not from polymorphisms of xenobiotic-metabolizing enzymes. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2010 ; 248: 285-92.
- 13) Wiesmüller GA, Niggemann H, Weissbach W, Riley F, Maarouf Z, Dott W, et al. Sequence variations in subjects with self-reported multiple chemical sensitivity (sMCS): a case-control study. *J Toxicol Environ Health A*. 2008; 71: 786-94

図1 我々が定義した化学物質過敏性集団

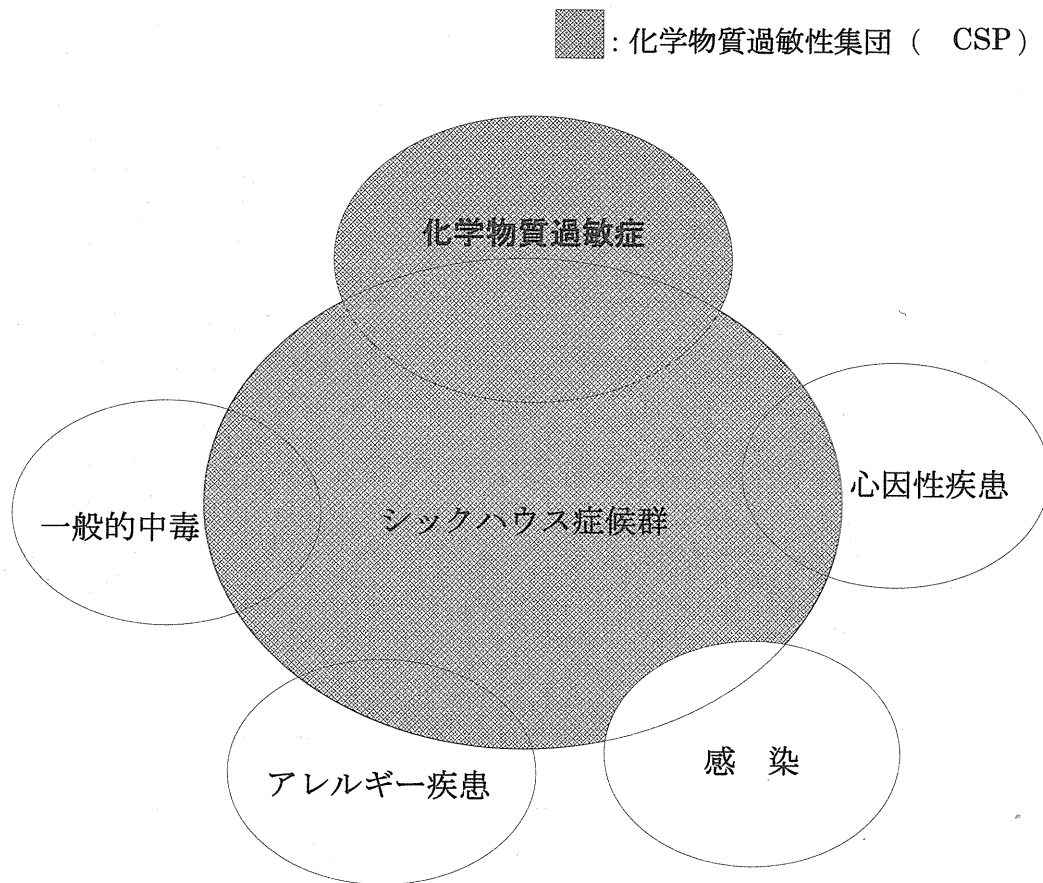


図2 診断されたことがある人の割合

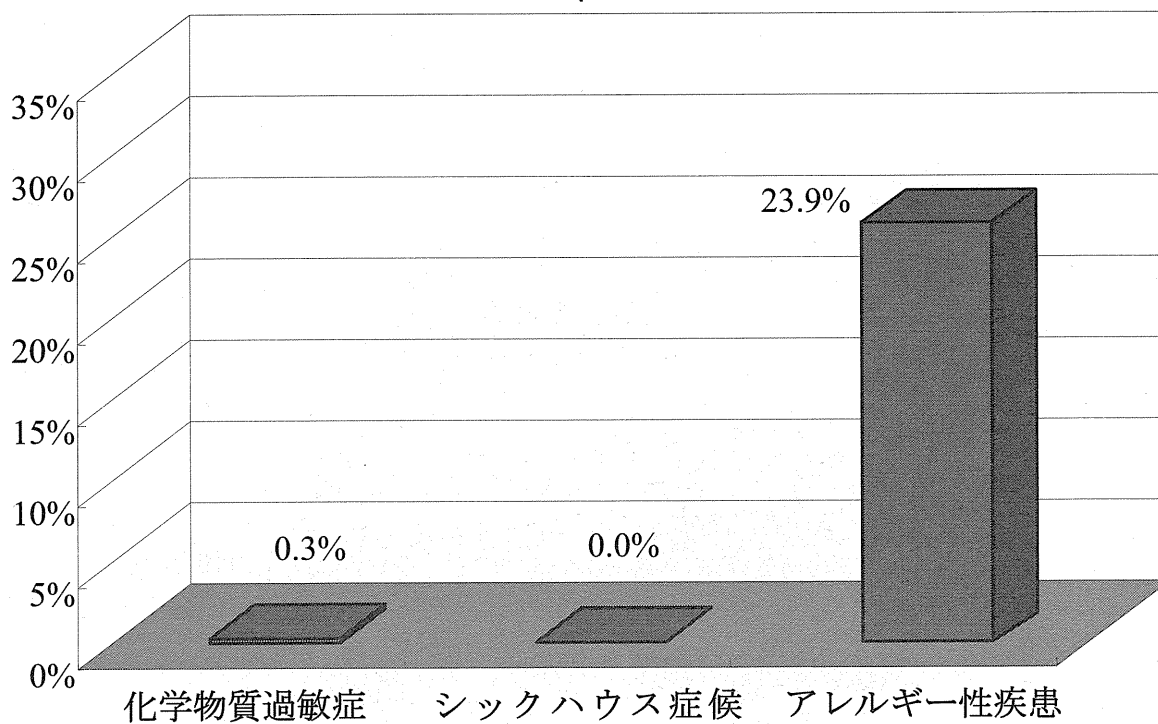


図3 カットオフ値を超えた人の割合の他の調査との比較

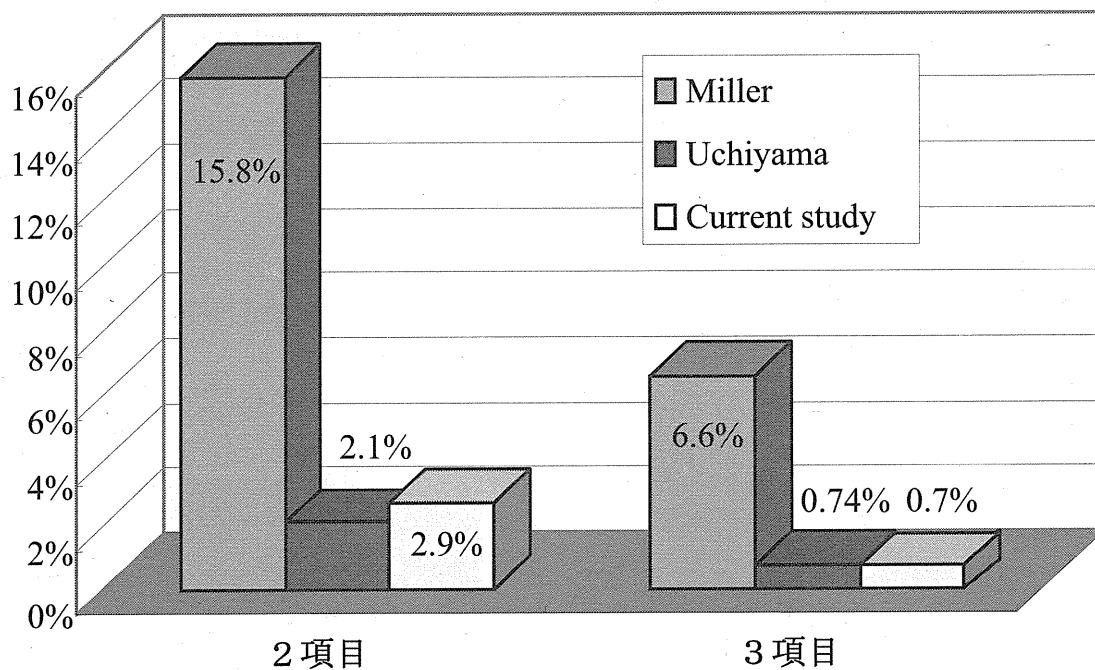


Table 1 Association of Chemical Sensitivity in the QEESI score with the variants of *GSTM1*, *GSTT1*, *ALDH2* and *PON1*

Gene	Genotype	QEESI score				Total n (%)	P value ^a
		0 n (%)	1-19 n (%)	20-39 n (%)	40-100 n (%)		
		354 (32.7)	463 (42.7)	190 (17.5)	77 (7.1)	1084 (100)	
<i>GSTM1</i>	non-null	152 (42.9)	213 (46.0)	95 (50.0)	36 (46.8)	496 (45.8)	0.47
	homozygous-null	202 (57.1)	250 (54.0)	95 (50.0)	41 (53.2)	588 (54.2)	
<i>GSTT1</i>	non-null	199 (56.2)	257 (55.5)	99 (52.1)	48 (62.3)	603 (55.6)	0.49
	homozygous-null	155 (43.8)	206 (44.5)	91 (47.9)	29 (37.7)	481 (44.4)	
<i>ALDH2</i>	*1/*1	222 (62.7)	276 (59.6)	113 (59.5)	54 (70.1)	665 (61.3)	0.30 ^b
	*1/*2	109 (30.8)	166 (35.9)	66 (34.7)	20 (26.0)	361 (33.3)	
	*2/*2	23 (6.5)	21(4.5)	11 (5.8)	3 (3.9)	58 (5.4)	
	*1/*2 or *2/*2	131 (37.3)	187 (40.4)	77 (40.5)	23 (29.9)	419 (38.7)	
<i>PON1</i>	Arg/Arg	147 (41.5)	178 (38.5)	81 (42.6)	33 (42.8)	439 (40.5)	0.68 ^c
	Arg/Gln	185 (52.3)	253 (54.6)	91(47.9)	38 (49.4)	567 (52.3)	
	Gln/Gln	22 (6.2)	32 (6.9)	18 (9.5)	6 (7.8)	78 (7.2)	
	Arg/Gln or Gln/Gln	207 (58.5)	285 (61.5)	109 (57.4)	44 (57.2)	645 (59.5)	

^aOdds ratio (OR) and 95% confidence interval (95%CI).

^b P value: chi square test. P<0.05; The difference was significant.

^c ORs were adjusted for age (continuous), gender, smoking and drinking.

^d *1*2 or *2/*2 against *1/*1

^e Arg/Gln or Gln/Gln against Arg/Arg

Table 2 Association of Other Chemical Sensitivity in the QEESI score with the variants of *GSTM1*, *GSTT1*, *ALDH2* and *PON1*

Gene	Genotype	QEESI score					P value ^a
		0	1-19	20-39	40-100	Total	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
		288 (26.6)	736 (67.9)	54 (5.0)	6 (0.5)	1084 (100)	
<i>GSTM1</i>	<i>non-null</i>	122 (42.4)	344 (46.7)	27 (50.0)	3 (50.0)	496 (45.8)	0.56
	<i>homozygous-null</i>	166 (57.6)	392 (53.3)	27 (50.0)	3 (50.0)	588 (54.2)	
<i>GSTT1</i>	<i>non-null</i>	167 (58.0)	406 (55.2)	26 (48.1)	4 (66.7)	603 (55.6)	0.53
	<i>homozygous-null</i>	121(42.0)	330 (44.8)	28 (51.9)	2 (33.3)	481 (44.4)	
<i>ALDH2</i>	*1/*1	182 (63.2)	452 (61.4)	26 (48.1)	5 (83.3)	665 (61.3)	0.13 ^b
	*1/*2	96 (33.3)	239 (32.5)	25 (46.3)	1 (16.7)	361 (33.3)	
	*2/*2	10 (3.5)	45 (6.1)	3 (5.6)	0 (0)	58 (5.4)	
	*1/*2 or *2/*2	106 (36.8)	284 (38.6)	28 (51.9)	1 (16.7)	419 (38.7)	
<i>PON1</i>	<i>Arg/Arg</i>	113 (39.2)	303 (41.2)	21 (38.9)	2 (33.3)	439 (40.5)	0.92 ^c
	<i>Arg/Gln</i>	159 (55.2)	378 (51.3)	26 (48.1)	4 (66.7)	567 (52.3)	
	<i>Gln/Gln</i>	16 (5.6)	55 (7.5)	7 (13.0)	0 (0)	78 (7.2)	
	<i>Arg/Gln or Gln/Gln</i>	175 (60.8)	433 (59.8)	33 (61.1)	4 (66.7)	645 (59.5)	

^a P value: chi square test

^b *1/*2 or *2/*2 against *1/*1

^c *Arg/Gln* or *Gln/Gln* against *Arg/Arg*

Table 3 Association of Symptom Severity in the QEESI score with the variants of *GSTM1*, *GSTT1*, *ALDH2* and *PON1*

Gene	Genotype	QEESI score					P value ^a
		0	1-19	20-39	40-100	Total	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
		168 (15.5)	595 (54.9)	247 (22.8)	74 (6.8)	1084 (100)	
<i>GSTM1</i>	<i>non-null</i>	71 (42.2)	264 (44.4)	121 (49.0)	40 (54.1)	496 (45.8)	0.22
	<i>homozygous-null</i>	97 (57.8)	331 (56.6)	126 (51.0)	34 (45.9)	588 (54.2)	
<i>GSTT1</i>	<i>non-null</i>	90 (53.6)	348 (58.5)	125 (50.6)	40 (54.1)	603 (55.6)	0.18
	<i>homozygous-null</i>	78 (46.4)	247 (41.5)	122 (49.4)	34 (45.9)	481 (44.4)	
<i>ALDH2</i>	<i>*1/*1</i>	97 (57.7)	357 (60.0)	166 (67.2)	45 (60.8)	665 (61.3)	0.18 ^b
	<i>*1/*2</i>	59 (35.1)	200 (33.6)	75 (30.4)	27 (36.5)	361 (33.3)	
	<i>*2/*2</i>	12 (7.2)	38 (6.4)	6 (2.4)	2 (2.7)	58 (5.4)	
	<i>*1/*2 or *2/*2</i>	71 (42.3)	238 (40.0)	81 (32.8)	29 (39.2)	419 (38.7)	
<i>PON1</i>	<i>Arg/Arg</i>	66 (39.3)	234 (39.3)	112 (45.3)	27 (36.5)	439 (40.5)	0.34 ^c
	<i>Arg/Gln</i>	91 (54.2)	317 (53.3)	118 (47.8)	41 (55.4)	567 (52.3)	
	<i>Gln/Gln</i>	11 (6.5)	44 (7.4)	17 (6.9)	6 (8.1)	78 (7.2)	
	<i>Arg/Gln or Gln/Gln</i>	102 (60.7)	361 (60.7)	135 (54.7)	47 (63.5)	645 (59.5)	

^a P value: chi square test

^b **1/*2* or **2/*2* against **1/*1*

^c *Arg/Gln* or *Gln/Gln* against *Arg/Arg*

Table 4 Association of case-control defined by the QEESI score with the variants of *GSTMI*, *GSTT1*, *ALDH2* and *PONI*

Gene	Genotype	Cases (CSP)	Controls	Crude OR ^a	P value ^b	Adjusted OR ^{b,c}
		n = 47 (%)	n = 1037 (%)			
<i>GSTMI</i>	non-null	20 (42.6)	476 (45.9)	1.0	0.62	1.0
	homozygous-null	27 (57.4)	561 (54.1)	1.15 (0.61-2.15)		1.16 (0.64-2.10)
<i>GSTT1</i>	non-null	31 (66.0)	572 (55.2)	1.0	0.12	1.0
	homozygous-null	16 (34.0)	465 (44.8)	0.63 (0.33-1.22)		0.61 (0.33-1.13)
<i>ALDH2</i>	*1/*1	32 (68.1)	633 (61.0)	1.0	0.18 ^d	1.0
	*1/*2	13 (27.7)	348 (33.6)			
	*2/*2	2 (4.2)	56 (5.4)			
	*1/*2 or *2/*2	15 (31.9)	404 (39.0)	0.73 (0.37-1.42)		0.63 (0.32-1.24) ^d
<i>PONI</i>	Arg/Arg	19 (40.4)	420 (40.5)	1.0	0.85 ^e	1.0
	Arg/Gln	25 (53.2)	542 (52.3)			
	Gln/Gln	3 (6.4)	75 (7.2)			
	Arg/Gln or Gln/Gln	28 (59.6)	617 (59.5)	1.00 (0.53-1.88)		1.06 (0.58-1.94) ^e

^aOdds ratio (OR) and 95% confidence interval (95%CI).

^b P value: chi square test. P<0.05; The difference was significant.

^c ORs were adjusted for age (continuous), gender, smoking and drinking.

^d *1*2 or *2/*2 against *1/*1

^e Arg/Gln or Gln/Gln against Arg/Arg