

表7 過去1ヶ月の自宅の室内空気質

	オッズ比	
	高感受性群 (感受性改善) (n = 275)	対照群 (感受性増悪) (n = 1154)
1. 空気が流れる速すぎる	0.90	1.35
2. 空気が不足、空気がよどむ	0.77	1.65**
3. 暑すぎる	0.89	1.65**
4. 室温の変化	0.75*	1.22
5. 寒すぎる	0.65**	1.26*
6. じめじめする	0.57**	1.61**
7. 乾きすぎる	0.66**	1.19
8. 静電気の刺激をよく感じる	0.72*	1.25
9. 騒音	0.68**	1.25
10. エアコンの風が直接あたる	0.58**	1.34*
11. エアコンの不快感においがする	0.55*	1.76**
12. カビのにおい	0.59*	1.78**
13. ほこりや汚れ	0.63**	1.34**
14. たばこの煙のにおい	0.93	1.28*
15. 不快な薬品臭	0.56*	1.64*
16. その他不快臭(体臭・食品・香水)	0.62*	1.65**

\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$

表 8 1年間の感受性変化と主症状や心理面での影響

	高感受性群			対照群		
	変化なし* (n = 143)	感受性改善* (n = 132)	p 値**	変化なし* (n = 1056)	感受性増悪* (n = 98)	p 値**
CHS	22.8 (7.2)	18.6 (8.3)	<0.001	13.1 (8.7)	19.9 (8.5)	<0.001
MUSS	2.5 (1.6)	1.7 (1.6)	<0.001	1.1 (1.3)	1.6 (1.5)	<0.01
CNSS	1.8 (1.6)	1.1 (1.4)	<0.001	0.6 (1.0)	1.4 (1.6)	<0.001
CSAS	2.7 (2.9)	1.9 (2.8)	<0.05	1.0 (2.1)	2.7 (2.8)	<0.001
CSS-SHR	36.2 (8.5)	33.3 (7.3)	<0.01	31.5 (7.6)	32.9 (8.5)	1.353
SSAS	35.3 (5.3)	32.6 (5.7)	<0.001	30.2 (6.5)	32.8 (6.2)	2.637
APQ	129.1 (49.5)	95.1 (51.2)	<0.001	71.2 (41.9)	110.5 (43.9)	<0.001
TAS	12.6 (9.4)	11.9 (9.2)	0.524	8.0 (7.8)	11.9 (10.1)	<0.001
MCSDS	15.7 (5.2)	17.0 (4.9)	<0.05	17.3 (5.0)	16.1 (4.9)	<0.05
TMAS	11.6 (4.0)	9.6 (4.0)	<0.001	8.3 (4.1)	10.6 (4.3)	<0.001
TAS20	53.3 (8.3)	50.5 (8.3)	<0.01	47.5 (7.8)	50.7 (8.9)	<0.001
TAS20-DIF	16.2 (5.3)	14.1 (5.2)	<0.001	11.4 (4.8)	14.4 (5.8)	<0.001
TAS20-DDF	14.4 (3.3)	13.4 (3.3)	<0.05	12.7 (3.2)	13.3 (3.0)	0.054
TAS20-EOT	22.8 (3.5)	23.1 (3.2)	0.370	23.4 (3.2)	23.0 (3.5)	0.285
NAS	37.5 (12.7)	30.1 (10.6)	<0.001	27.7 (10.2)	33.6 (12.4)	<0.001
RTE	3.3 (4.5)	2.1 (3.1)	<0.01	1.7 (3.0)	2.3 (3.3)	0.073
PSS	20.8 (5.1)	18.5 (5.0)	<0.001	17.0 (4.9)	19.2 (4.8)	<0.001

\* 数値はスコアの平均値、( ) 内は標準偏差、\*\* t 検定

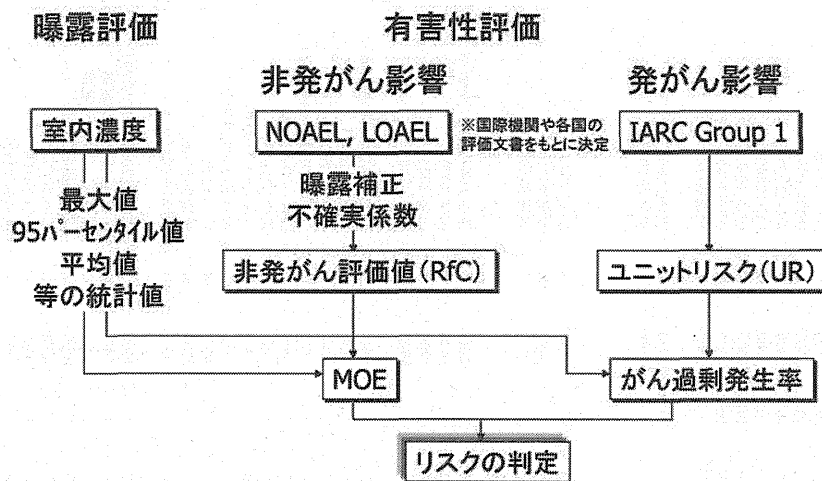


図3 健康リスク評価のスキーム<sup>6)</sup>

非発がん影響

発がん影響

$$\text{MOE} = \frac{\text{非発がん評価値 (RfC)}}{\text{室内濃度}}$$

(Margin of Exposure)

$$\text{がん過剰発生率} = \text{室内濃度} \times \text{ユニットリスク (UR)}$$

MOE	がん過剰発生率	リスク判定
1未満	10 <sup>-5</sup> 以上	A (アクション要検討)
1以上10未満	10 <sup>-6</sup> 以上10 <sup>-5</sup> 未満	B (調査要検討)
10以上	10 <sup>-6</sup> 未満	C (静観)

図4 健康リスク評価の判定基準<sup>6)</sup>

表9 有害性評価結果と非発がんリスク評価値およびユニットリスク

化学物質	指標	吸入 毒性量 mg/m <sup>3</sup>	経口 毒性量 mg/kg/day	動物種	曝露条件			エンドポイント	UF	リスク評価 値 μg/m <sup>3</sup>	Confidence評価			評価値の Confidence	出典	ユニットリ スク (μg/m <sup>3</sup> ) <sup>-1</sup>	出典
					経路	時/日	日/週				期間	UF	曝露				
ホルムアルデヒド	NOAEL	0.6	-	ヒト	吸入	4.0	10週間で10条件	結膜の発赤、瞬目頻度増加	5	100	1	5	1	5	H	WHO(2010)指針値	
アセトアルデヒド	NOEL	275	-	ラット	吸入	6.0	5.0 4週	嗅覚上皮の変性	1000	48	1	1000	1	1000	M	厚生労働省(2002)指針値	
プロピオンアルデヒド	LOAEL	357	-	ラット	吸入	6.0	7.0 52日	嗅上皮の萎縮	10000	8.9	1	10000	1	10000	L	IRIS(2008)	
バレアルデヒド	NOAEL	151	-	ラット	吸入	6.0	5.0 13週	咽頭粘膜の扁平上皮化生、鼻炎	300	90	1	300	10	3000	M	SIDS(2005)	
トバレルアルデヒド	NOAEL	151	-	ラット	吸入	6.0	5.0 13週	咽頭粘膜の扁平上皮化生、鼻炎	300	90	1	300	10	3000	M	SIDS(2000)	
ヘキサナール	NOAEL	151	-	ラット	吸入	6.0	5.0 13週	咽頭粘膜の扁平上皮化生、鼻炎	300	90	1	300	10	3000	M	UBA(2009)	
ヘプタナール	NOAEL	151	-	ラット	吸入	6.0	5.0 13週	咽頭粘膜の扁平上皮化生、鼻炎	300	90	1	300	10	3000	M	UBA(2009)	
オクタナール	NOAEL	151	-	ラット	吸入	6.0	5.0 13週	咽頭粘膜の扁平上皮化生、鼻炎	300	90	1	300	10	3000	M	UBA(2009)	
ノナール	NOAEL	151	-	ラット	吸入	6.0	5.0 13週	咽頭粘膜の扁平上皮化生、鼻炎	300	90	1	300	10	3000	M	UBA(2009)	
デカナール	NOAEL	151	-	ラット	吸入	6.0	5.0 13週	咽頭粘膜の扁平上皮化生、鼻炎	300	90	1	300	10	3000	M	UBA(2009)	
アクロレイン	LOAEL	0.92	-	ラット	吸入	6.0	5.0 62日	鼻甲介部の粘膜下リンパ球凝集	10000	0.016	1	10000	1	10000	L	環境省(2004)	
クロトンアルデヒド	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2-ノネナール	NOAEL	151	-	ラット	吸入	6.0	5.0 13週	咽頭粘膜の扁平上皮化生、鼻炎	300	90	1	300	10	3000	M	UBA(2009)	
ベンズアルデヒド	LOAEL	2170	-	ラット	吸入	6.0	7.0 14日	鼻と目の刺激、肝臓重量増加	10000	54	1	10000	1	10000	L	環境省(2003)	
o-トルアルデヒド	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
m,p-トルアルデヒド	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2,5-ジメチルベンズアルデヒド	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
アセトン	NOAEL	2375	-	ヒト	吸入	8.0	5.0 14.9年	神経行動学的影響	10	56548	1	10	10	100	H	SIDS(1999)	
メチルエチルケトン	NOAEL	2978	-	マウス	吸入	7.0	7.0 6-15日	胎児の体重の減少と胸骨の異常	100	8686	1	100	1	100	H	環境省(2008)	
n-ヘキサン	LOAEL	204	-	ヒト	吸入	8.0	5.0 6.2年	頭痛、四肢知覚異常、筋力低下	300	162	1	300	1	300	H	環境省(2002)	
n-ヘプタン	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2,4-ジメチルペンタン	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
n-オクタン	NOAEL	-	-	100 ラット	経口	-	7.0 90日	肝重量の増加	1000	330	10	1000	1	10000	L	厚生労働省(2001)指針値	
n-ノン	LOAEL	4680	-	ラット	吸入	6.0	5.0 6ヶ月	運動活性低下、感覚性誘発電位	1000	836	1	1000	1	1000	M	UBA(2005)	
n-デカン	LOAEL	4680	-	ラット	吸入	6.0	5.0 6ヶ月	運動活性低下、感覚性誘発電位	1000	836	1	1000	1	1000	M	UBA(2005)	
n-ウンデカン	LOAEL	4680	-	ラット	吸入	6.0	5.0 6ヶ月	運動活性低下、感覚性誘発電位	1000	836	1	1000	1	1000	M	UBA(2005)	
ベンゼン	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6.0E-06 WHO(2010)
トルエン	LOAEL	332	-	ヒト	吸入	8.0	5.0 平均5.7年	神経行動機能への影響	300	260	1	300	1	300	H	厚生労働省(2000)指針値	
o-キシレン	LOAEL	82	幾何平均	ヒト	吸入	8.0	5.0 7年	中枢神経の自覚症状	300	207	1	300	1	300	H	ATSDR(2007)	
m,p-キシレン	LOAEL	82	幾何平均	ヒト	吸入	8.0	5.0 7年	中枢神経の自覚症状	300	207	1	300	1	300	H	ATSDR(2007)	
エチルベンゼン	NOAEL	327.47	-	ラット、マウス	吸入	6.0	5.0 103週	体重減少、脳下垂体の過形成	100	585	1	100	1	100	H	SIDS(2002),OEHA(2005)	
1,3,5-トリメチルベンゼン	LOEL	494.33	-	ラット	吸入	6.0	5.0 -	母体の体重減少、流産、攻撃性	1000	88	1	1000	1	1000	M	EPA OPPT(1994)	
1,2,4-トリメチルベンゼン	NOAEL	123	-	ラット	吸入	6.0	5.0 90日	気管支周囲の変性	300	73	1	300	1	300	H	環境省(2009)	
1,2,3-トリメチルベンゼン	LOEL	494.33	-	ラット	吸入	6.0	5.0 -	母体の体重減少、流産、攻撃性	1000	88	1	1000	1	1000	M	EPA OPPT(1994)	
クロロホルム	LOAEL	25	-	マウス	吸入	6.0	5.0 2年間	鼻腔の骨肥厚、嗅上皮の上皮化生	250	18	1	250	1	250	H	環境省(2006)環境基準	
四塩化炭素	NOAEL	6.1	-	ラット	吸入	7.0	5.0 90日	肝細胞毒性	300	4.2	1	300	1	300	H	EHC(1999)	
クロロジプロモタン	LOAEL	-	-	100 ラット	経口	-	5.0 103週	肝細胞の空洞化	300	238	10	300	1	3000	M	環境省(2009)	
1,1,1-トリクロロエタン	NOAEL	384	-	スナネズミ	吸入	24.0	7.0 3ヶ月	神経障害(GFA蛋白の増加)	300	1280	1	300	1	300	H	ATSDR(2006)	
1,2-ジクロロエタン	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6.1E-06 環境省(2006)
1,2-ジクロロプロパン	LOAEL	69.3	-	ラット	吸入	6.0	5.0 13週	鼻腔の呼吸粘膜の過形成	3000	4.1	1	3000	1	3000	M	環境省(2004), IRIS(1991)	
トリクロロエチレン	LOAEL	200	-	ヒト	吸入	8.0	5.0 長期	神経系の影響	240	200	1	240	1	240	H	環境省(1997)環境基準	4.3E-07 WHO(2010)
テトラクロロエチレン	LOAEL	200	-	ヒト	吸入	8.0	5.0 長期	神経系の影響、腎障害	240	200	1	240	1	240	H	環境省(1997)環境基準	
1,4-ジクロロベンゼン	NOAEL	120	-	ラット	吸入	6.0	5.0 104週	鼻腔粘膜の組織変化	1000	214	1	1000	1	1000	M	厚生労働省(2000)	
α-ピネン	LOAEL	450	-	ヒト	吸入	3.0	4.0 2週間	気道の炎症	1000	450	1	1000	10	10000	L	UBA(2003)	
d-リモネン	LOAEL	-	-	500 マウス	経口	-	5.0 2年間	肝臓組織の病変	1000	1190	10	1000	1	10000	L	UBA(2010)	
酢酸エチル	LOAEL	1260	-	ラット	吸入	6.0	5.0 13週	嗅上皮の変性、体重増加抑制	3000	75	1	3000	1	3000	M	環境省(2012)	
酢酸-n-ブチル	NOAEL	2400	-	ラット	吸入	6.0	5.0 13週	嗅上皮の壊死、体重減少	300	1429	1	300	1	300	H	CICDD(2005)	
ギ酸	NOAEL	60	-	ラット、マウス	吸入	6.0	5.0 2-13週	嗅上皮の変性	300	36	1	300	10	3000	M	IUCLID(2000)	
酢酸	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
塩化水素	LOAEL	15	-	ラット	吸入	6.0	5.0 128週	鼻粘膜の上皮や扁平の過形成	1000	2.7	1	1000	1	1000	M	IRIS(1995),OEHA(2000)	
二酸化窒素	LOAEL	0.038-0.056	-	ヒト	吸入	-	-	小児の呼吸器疾患	1	40	1	1	1	1	H	WHO(2010)指針値	
二酸化硫黄	-	-	-	ヒト	吸入	-	-	日死亡、小児の呼吸器疾患、心疾患	1	20	1	1	1	1	H	WHO(2005)指針値	
アンモニア	NOAEL	9.5044	-	ヒト	吸入	8.0	5.0 平均12.2年	肺機能の変化	10	226	1	10	1	10	H	ATSDR(2004)	
オゾン	-	-	-	ヒト	吸入	-	-	日死亡	1	100	1	1	1	1	H	WHO(2005)指針値	

表10 2012-2013年冬期調査(N=514)の健康リスク評価結果

構造分類	化学物質	吸入曝露量(室内濃度): $\mu\text{g}/\text{m}^3$							非発がん 評価値 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$	評価値の Confidence	ユニット リスク ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) <sup>-1</sup>	リスクランキング						
		AM	GM	50%	90%	95%	99%	最大値				AM	GM	50%	90%	95%	99%	最大値
アルデヒド類	ホルムアルデヒド	13.1	10.7	11.0	23.6	30.2	41.0	58.2	100	H		B	B	B	B	B	B	B
アルデヒド類	アセトアルデヒド	22.0	15.1	14.7	39.9	57.9	141.1	233.0	48	M		B	B	B	B	A	A	A
アルデヒド類	プロピオンアルデヒド	3.8	2.3	2.5	8.4	10.0	16.1	61.5	8.9	L		B	B	B	B	A	A	A
アルデヒド類	バレルアルデヒド	0.8	0.1	0.7	1.6	2.5	5.8	10.8	90	M		C	C	C	C	C	C	B
アルデヒド類	トバレルアルデヒド	0.5	0.0	0.5	1.3	1.9	3.8	9.3	90	M		C	C	C	C	C	C	B
アルデヒド類	ヘキサナール	3.4	2.0	2.5	6.9	9.1	14.8	22.8	90	M		C	C	C	C	B	B	B
アルデヒド類	ヘプタナール	0.8	0.1	0.9	1.7	2.2	4.0	9.3	90	M		C	C	C	C	C	C	B
アルデヒド類	オクタナール	1.1	0.1	1.1	2.2	3.0	5.2	7.5	90	M		C	C	C	C	C	C	C
アルデヒド類	ノナナール	4.7	2.7	3.3	10.1	13.2	21.1	32.9	90	M		C	C	C	B	B	B	B
アルデヒド類	デカナール	1.5	0.2	1.4	2.8	4.7	8.4	32.4	90	M		C	C	C	C	C	C	B
アルデヒド類	アクロレイン	0.8	0.3	0.5	1.5	2.4	5.2	8.5	0.016	L		A	A	A	A	A	A	A
アルデヒド類	クロトンアルデヒド	0.5	0.1	0.4	0.9	1.4	2.7	18.2	-	-		-	-	-	-	-	-	-
アルデヒド類	2-ノネナール	0.6	0.0	0.8	1.3	1.7	2.9	5.2	90	M		C	C	C	C	C	C	C
アルデヒド類	ベンズアルデヒド	0.9	0.2	0.7	1.6	2.2	4.0	25.3	54	L		C	C	C	C	C	C	B
アルデヒド類	o-トルアルデヒド	0.9	0.0	0.6	1.7	2.5	6.6	61.3	-	-		-	-	-	-	-	-	-
アルデヒド類	m,p-トルアルデヒド	1.1	0.1	0.9	1.7	2.2	4.5	117.6	-	-		-	-	-	-	-	-	-
アルデヒド類	2,5-ジメチルベンズアルデヒド	0.9	0.1	0.9	1.7	2.2	3.8	11.0	-	-		-	-	-	-	-	-	-
ケトン類	アセトン	24.9	15.0	14.7	30.1	36.8	81.4	2,531.1	56548	H		C	C	C	C	C	C	C
ケトン類	メチルエチルケトン	1.4	0.6	1.0	2.7	3.9	8.0	22.5	8686	H		C	C	C	C	C	C	C
脂族炭化水素	n-ヘキサン	2.9	0.9	1.6	4.9	7.0	17.4	160.0	162	H		C	C	C	C	C	B	B
脂族炭化水素	n-ヘプタン	2.8	0.3	1.0	7.2	10.9	25.7	44.8	-	-		-	-	-	-	-	-	-
脂族炭化水素	2,4-ジメチルペンタン	0.1	0.0	0.0	0.0	0.6	1.2	2.9	-	-		-	-	-	-	-	-	-
脂族炭化水素	n-オクタン	2.7	0.2	0.5	6.6	10.7	27.9	110.0	330	L		C	C	C	C	C	C	B
脂族炭化水素	n-ノナン	10.9	0.6	1.0	29.6	51.5	115.6	459.5	836	M		C	C	C	C	C	B	B
脂族炭化水素	n-デカン	12.7	1.1	2.6	35.7	54.7	132.2	422.9	836	M		C	C	C	C	C	B	B
脂族炭化水素	n-ウンデカン	18.7	1.2	4.3	52.4	80.3	181.0	577.7	836	M		C	C	C	C	C	B	B
芳香族炭化水素	ベンゼン	2.3	1.5	1.7	4.4	6.0	14.1	18.6	-	-	6.0E-06	A	B	A	A	A	A	A
芳香族炭化水素	トルエン	10.0	5.8	6.6	14.9	21.4	52.1	763.8	260	H		C	C	C	C	C	B	A
芳香族炭化水素	o-キシレン	3.3	1.6	1.5	7.5	11.2	24.1	118.1	207	H		C	C	C	C	B	B	B
芳香族炭化水素	m,p-キシレン	7.9	4.0	3.6	16.0	21.3	50.9	432.6	207	H		C	C	C	C	B	B	A
芳香族炭化水素	エチルベンゼン	5.1	2.2	2.2	6.3	9.3	22.8	713.3	585	H		C	C	C	C	C	C	A
芳香族炭化水素	1,3,5-トリメチルベンゼン	1.9	0.5	0.6	4.8	7.3	17.4	49.2	88	M		C	C	C	C	C	B	B
芳香族炭化水素	1,2,4-トリメチルベンゼン	6.3	1.9	1.8	16.5	26.8	54.2	189.4	73	H		C	C	C	B	B	B	A
芳香族炭化水素	1,2,3-トリメチルベンゼン	1.7	0.3	0.5	4.7	7.1	16.1	46.2	88	M		C	C	C	C	C	B	B
含ハロゲン類	クロロホルム	0.7	0.0	0.4	1.8	2.4	6.1	15.6	18	H		C	C	C	C	B	B	B
含ハロゲン類	四塩化炭素	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3	0.6	4.7	4.2	H		C	C	C	C	C	B	A
含ハロゲン類	クロロジブロモメタン	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	1.4	4.8	238	M		C	C	C	C	C	C	C
含ハロゲン類	1,1,1-トリクロロエタン	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	2.4	26.1	1280	H		C	C	C	C	C	C	C
含ハロゲン類	1,2-ジクロロエタン	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.5	9.4	-	-	6.1E-06	C	C	C	C	C	B	A
含ハロゲン類	1,2-ジクロロプロパン	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.1	M		C	C	C	C	C	C	C
含ハロゲン類	トリクロロエチレン	0.1	0.0	0.0	0.0	0.2	1.7	2.5	200	H	4.3E-07	C	C	C	C	C	C	C
含ハロゲン類	テトラクロロエチレン	0.3	0.0	0.0	0.0	1.2	5.5	44.9	200	H		C	C	C	C	C	C	B
含ハロゲン類	1,4-ジクロロベンゼン	30.7	0.3	1.4	49.4	137.0	572.0	2,107.6	214	M		B	C	C	B	B	A	A
テルペン類	$\alpha$ -ピネン	5.4	0.5	1.3	10.8	20.8	89.8	178.0	450	L		C	C	C	C	C	B	B
テルペン類	d-リモネン	24.2	7.6	12.7	55.5	82.1	163.2	440.5	1190	L		C	C	C	C	C	B	B
エステル類	酢酸エチル	5.4	0.1	1.1	6.1	10.5	54.3	782.6	75	M		C	C	C	C	B	B	A
エステル類	酢酸-n-ブチル	3.5	0.2	1.3	8.4	13.2	30.5	209.8	1429	H		C	C	C	C	C	C	B
有機酸	ギ酸	54.2	22.9	21.0	164.2	217.9	403.5	437.6	36	M		A	B	B	A	A	A	A
有機酸	酢酸	95.2	72.6	84.5	180.9	209.2	273.5	332.1	-	-		-	-	-	-	-	-	-
その他	塩化水素	3.0	1.2	1.0	6.2	9.8	20.4	153.8	2.7	M		A	B	B	A	A	A	A
その他	二酸化窒素	225.7	60.0	57.8	763.9	970.4	1,454.6	2,009.8	40	H		A	A	A	A	A	A	A
その他	二酸化硫黄	2.4	0.3	0.8	3.0	4.8	15.2	483.6	20	H		B	C	C	B	B	B	A
その他	アンモニア	15.7	11.9	11.9	26.1	32.3	55.6	348.0	226	H		C	C	C	B	B	B	A
その他	オゾン	1.7	0.9	1.1	3.3	4.4	10.3	27.2	100	H		C	C	C	C	C	B	B

表 1 1 2012-2013 年夏期調査 (N=514) の健康リスク評価結果

構造分類	化学物質	吸入曝露量(室内濃度): $\mu\text{g}/\text{m}^3$							非発がん 評価値 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$	評価値の Confidence	ユニット リスク ( $\mu\text{g}/\text{m}^3\text{-}1$ )	リスクランキング						
		AM	GM	50%	90%	95%	99%	最大値				AM	GM	50%	90%	95%	99%	最大値
アルデヒド類	ホルムアルデヒド	31.3	23.8	25.4	62.2	73.0	98.7	208.8	100	H		B	B	B	B	B	B	A
アルデヒド類	アセトアルデヒド	16.9	11.2	11.8	35.4	46.5	84.4	211.8	48	M		B	B	B	B	B	A	A
アルデヒド類	プロピオンアルデヒド	7.1	4.3	5.0	16.4	20.0	29.5	36.8	8.9	L		B	B	B	A	A	A	A
アルデヒド類	バレルアルデヒド	1.7	0.4	1.2	3.4	5.1	9.7	34.5	90	M		C	C	C	C	C	B	B
アルデヒド類	トバレルアルデヒド	0.1	0.0	0.0	0.1	0.7	1.4	4.6	90	M		C	C	C	C	C	C	C
アルデヒド類	ヘキサナール	6.3	2.6	3.9	12.1	18.8	39.5	112.1	90	M		C	C	C	B	B	B	A
アルデヒド類	ヘプタナール	0.5	0.0	0.0	1.9	2.4	4.5	7.3	90	M		C	C	C	C	C	C	C
アルデヒド類	オクタナール	1.5	0.1	1.2	3.7	4.3	7.5	12.6	90	M		C	C	C	C	C	C	B
アルデヒド類	ノナナール	11.4	9.1	11.0	18.4	21.5	28.9	36.5	90	M		B	B	B	B	B	B	B
アルデヒド類	デカナール	3.3	0.7	3.3	6.5	8.1	10.3	15.1	90	M		C	C	C	C	C	B	B
アルデヒド類	アクロレイン	0.8	0.4	0.7	1.6	2.0	3.3	4.8	0.016	L		A	A	A	A	A	A	A
アルデヒド類	クロトンアルデヒド	0.1	0.0	0.0	0.5	0.8	1.7	3.8	-	-		-	-	-	-	-	-	-
アルデヒド類	2-ノネナール	0.2	0.0	0.0	1.1	1.4	2.2	2.7	90	M		C	C	C	C	C	C	C
アルデヒド類	ベンズアルデヒド	1.1	0.1	0.8	2.8	3.9	7.0	11.7	54	L		C	C	C	C	C	B	B
アルデヒド類	o-トルアルデヒド	0.2	0.0	0.0	0.9	1.3	2.0	12.9	-	-		-	-	-	-	-	-	-
アルデヒド類	m,p-トルアルデヒド	1.7	0.9	1.6	3.1	3.8	6.0	15.3	-	-		-	-	-	-	-	-	-
アルデヒド類	2,5-ジメチルベンズアルデヒド	2.5	0.3	2.1	6.1	7.4	11.1	17.6	-	-		-	-	-	-	-	-	-
ケトン類	アセトン	19.4	11.4	12.3	35.6	58.2	130.3	488.1	56548	H		C	C	C	C	C	C	C
ケトン類	メチルエチルケトン	1.5	0.7	1.2	2.9	3.8	7.7	18.4	8686	H		C	C	C	C	C	C	C
脂肪族炭化水素	n-ヘキサン	3.7	1.5	1.8	6.4	11.6	35.2	239.5	162	H		C	C	C	C	C	B	A
脂肪族炭化水素	n-ヘプタン	2.1	0.0	0.0	4.7	9.7	23.1	67.7	-	-		-	-	-	-	-	-	-
脂肪族炭化水素	2,4-ジメチルペンタン	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	2.4	-	-		-	-	-	-	-	-	-
脂肪族炭化水素	n-オクタン	2.1	0.0	0.0	4.2	8.3	25.7	107.6	330	L		C	C	C	C	C	C	B
脂肪族炭化水素	n-ノナン	6.7	0.0	0.0	11.3	28.8	115.6	540.8	836	M		C	C	C	C	C	B	B
脂肪族炭化水素	n-デカン	8.3	0.1	1.7	16.4	30.6	128.1	322.2	836	M		C	C	C	C	C	B	B
脂肪族炭化水素	n-ウンデカン	18.2	1.0	8.3	38.5	68.6	219.7	309.3	836	M		C	C	C	C	C	B	B
芳香族炭化水素	ベンゼン	1.3	0.7	1.0	2.5	3.5	6.2	13.6	-	-	6.0E-06	B	B	B	A	A	A	A
芳香族炭化水素	トルエン	12.4	7.2	6.5	24.7	45.3	98.8	327.7	260	H		C	C	C	C	B	B	A
芳香族炭化水素	o-キシレン	2.6	0.3	1.4	4.6	9.7	27.3	76.6	207	H		C	C	C	C	C	B	B
芳香族炭化水素	m,p-キシレン	5.9	2.7	2.9	9.7	16.6	60.2	179.0	207	H		C	C	C	C	C	B	B
芳香族炭化水素	エチルベンゼン	4.6	2.1	2.3	6.5	10.0	47.5	239.4	585	H		C	C	C	C	C	C	B
芳香族炭化水素	1,3,5-トリメチルベンゼン	1.1	0.0	0.0	2.3	4.8	15.4	45.3	88	M		C	C	C	C	C	B	B
芳香族炭化水素	1,2,4-トリメチルベンゼン	3.9	0.1	1.5	7.3	14.9	61.3	147.1	73	H		C	C	C	C	B	B	A
芳香族炭化水素	1,2,3-トリメチルベンゼン	0.8	0.0	0.0	2.1	3.9	16.5	30.6	88	M		C	C	C	C	C	B	B
含ハロゲン類	クロロホルム	0.8	0.0	0.0	1.9	3.1	5.6	16.2	18	H		C	C	C	B	B	B	B
含ハロゲン類	四塩化炭素	0.1	0.0	0.0	0.5	0.7	0.9	1.7	4.2	H		C	C	C	B	B	B	B
含ハロゲン類	クロロジプロモメタン	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	6.7	238	M		C	C	C	C	C	C	C
含ハロゲン類	1,1,1-トリクロロエタン	0.2	0.0	0.0	0.0	0.4	2.8	39.8	1280	H		C	C	C	C	C	C	C
含ハロゲン類	1,2-ジクロロエタン	0.2	0.0	0.0	0.0	1.0	4.0	11.1	-	-	6.1E-06	B	C	C	C	B	A	A
含ハロゲン類	1,2-ジクロロプロパン	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.4	4.1	M		C	C	C	C	C	C	B
含ハロゲン類	トリクロロエチレン	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.8	1.9	200	H	4.3E-07	C	C	C	C	C	C	C
含ハロゲン類	テトラクロロエチレン	0.2	0.0	0.0	0.0	1.0	5.9	17.7	200	H		C	C	C	C	C	C	C
含ハロゲン類	1,4-ジクロロベンゼン	119.8	1.8	4.5	135.6	531.3	2,153.7	12,637.4	214	M		B	C	C	B	A	A	A
テルペン類	$\alpha$ -ピネン	32.5	5.9	4.3	49.1	107.0	461.3	1,879.5	450	L		C	C	C	B	B	A	A
テルペン類	$\beta$ -リモネン	17.1	0.8	7.2	41.7	59.7	137.5	263.9	1190	L		C	C	C	C	C	B	B
エステル類	酢酸エチル	8.4	0.0	0.0	9.2	28.4	174.4	616.3	75	M		B	C	C	B	B	A	A
エステル類	酢酸-n-ブチル	6.4	0.0	0.0	14.7	24.0	106.3	414.5	1429	H		C	C	C	C	C	C	B
有機酸	ギ酸	25.7	22.9	23.3	40.5	49.3	73.5	101.6	36	M		B	B	B	A	A	A	A
有機酸	酢酸	145.9	108.3	115.9	275.6	342.4	515.5	844.2	-	-		-	-	-	-	-	-	-
その他	塩化水素	1.9	0.8	1.3	3.1	4.3	10.8	149.9	2.7	M		B	B	B	A	A	A	A
その他	二酸化窒素	13.2	9.4	10.0	26.9	35.6	60.1	98.7	40	H		B	B	B	B	B	A	A
その他	二酸化硫黄	0.6	0.1	0.6	1.3	1.7	3.4	7.2	20	H		C	C	C	C	C	B	B
その他	アンモニア	37.8	29.8	28.2	61.5	79.9	161.9	589.8	226	H		B	B	B	B	B	B	A
その他	オゾン	9.4	6.5	6.5	20.2	28.1	42.4	61.8	100	H		C	C	C	B	B	B	B

表 1 2 健康リスク評価結果のまとめ

2012-2013年冬期調査(N=514)					2012-2013年夏期調査(N=514)						
化学物質	曝露濃度の統計値				評価値の 確からしさ	化学物質	曝露濃度の統計値				評価値の 確からしさ
	50%	95%	99%	最大			50%	95%	99%	最大	
ベンゼン	A	A	A	A	H	ベンゼン	B	A	A	A	H
二酸化窒素	A	A	A	A	H	二酸化窒素	B	B	A	A	H
m,p-キシレン	C	B	B	A	H	1,2-ジクロロエタン	C	B	A	A	H
1,2,4-トリメチルベンゼン	C	B	B	A	H	ホルムアルデヒド	B	B	B	A	H
二酸化硫黄	C	B	B	A	H	アンモニア	B	B	B	A	H
アンモニア	C	B	B	A	H	トルエン	C	B	B	A	H
トルエン	C	C	B	A	H	1,2,4-トリメチルベンゼン	C	B	B	A	H
四塩化炭素	C	C	B	A	H	n-ヘキサン	C	C	B	A	H
1,2-ジクロロエタン	C	C	B	A	H	クロロホルム	C	B	B	B	H
エチルベンゼン	C	C	C	A	H	四塩化炭素	C	B	B	B	H
ホルムアルデヒド	B	B	B	B	H	オゾン	C	B	B	B	H
クロロホルム	C	B	B	B	H	o-キシレン	C	C	B	B	H
n-ヘキサン	C	C	B	B	H	m,p-キシレン	C	C	B	B	H
o-キシレン	C	C	B	B	H	二酸化硫黄	C	C	B	B	H
オゾン	C	C	B	B	H	エチルベンゼン	C	C	C	B	H
テトラクロロエチレン	C	C	C	B	H	酢酸-n-ブチル	C	C	C	B	H
酢酸-n-ブチル	C	C	C	B	H	アセトン	C	C	C	C	H
アセトン	C	C	C	C	H	メチルエチルケトン	C	C	C	C	H
メチルエチルケトン	C	C	C	C	H	1,1,1-トリクロロエタン	C	C	C	C	H
1,1,1-トリクロロエタン	C	C	C	C	H	トリクロロエチレン	C	C	C	C	H
トリクロロエチレン	C	C	C	C	H	テトラクロロエチレン	C	C	C	C	H
アセトアルデヒド	B	A	A	A	M	ギ酸	B	A	A	A	M
ギ酸	B	A	A	A	M	塩化水素	B	A	A	A	M
塩化水素	B	A	A	A	M	1,4-ジクロロベンゼン	C	A	A	A	M
1,4-ジクロロベンゼン	C	B	A	A	M	アセトアルデヒド	B	B	A	A	M
酢酸エチル	C	B	B	A	M	酢酸エチル	C	B	A	A	M
ヘキサナール	C	B	B	B	M	ヘキサナール	C	B	B	A	M
ノナール	C	B	B	B	M	ノナール	B	B	B	B	M
n-ノナン	C	C	B	B	M	バレラルデヒド	C	C	B	B	M
n-デカン	C	C	B	B	M	デカナール	C	C	B	B	M
n-ウンデカン	C	C	B	B	M	n-ノナン	C	C	B	B	M
1,3,5-トリメチルベンゼン	C	C	B	B	M	n-デカン	C	C	B	B	M
1,2,3-トリメチルベンゼン	C	C	B	B	M	n-ウンデカン	C	C	B	B	M
バレラルデヒド	C	C	C	B	M	1,3,5-トリメチルベンゼン	C	C	B	B	M
イバレラルデヒド	C	C	C	B	M	1,2,3-トリメチルベンゼン	C	C	B	B	M
ヘプタナール	C	C	C	B	M	オクタナール	C	C	C	B	M
デカナール	C	C	C	B	M	1,2-ジクロロプロパン	C	C	C	B	M
オクタナール	C	C	C	C	M	イバレラルデヒド	C	C	C	C	M
2-ノネナール	C	C	C	C	M	ヘプタナール	C	C	C	C	M
クロロジプロモetan	C	C	C	C	M	2-ノネナール	C	C	C	C	M
1,2-ジクロロプロパン	C	C	C	C	M	クロロジプロモetan	C	C	C	C	M
アクロレイン	A	A	A	A	L	アクロレイン	A	A	A	A	L
プロピオンアルデヒド	B	A	A	A	L	プロピオンアルデヒド	B	A	A	A	L
α-ピネン	C	C	B	B	L	α-ピネン	C	B	A	A	L
d-リモネン	C	C	B	B	L	ベンズアルデヒド	C	C	B	B	L
ベンズアルデヒド	C	C	C	B	L	d-リモネン	C	C	B	B	L
n-オクタン	C	C	C	B	L	n-オクタン	C	C	C	B	L

厚生科学研究費補助金(健康安全・危機管理対策総合研究事業)  
分担研究報告書

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
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	
	小田政子	熊本大学大学院生命科学研究部	公衆衛生・医療科学	
	宮崎 航	熊本大学大学院生命科学研究部	公衆衛生・医療科学	助教
	久田 文	熊本大学大学院生命科学研究部	公衆衛生・医療科学	助教
	東 賢一	近畿大学医学部 環境医学・行動科学教室		講師
	谷川 真理	財団法人レイ・パストゥール医学研究センター		室長
	内山 巖男	財団法人レイ・パストゥール医学研究センター		上席研究員

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、その遺伝的感受性要因について検討した。また財団法人レイ・パストゥール医学研究センターにおいて化学物質過敏症と診断されたケース9人と対照者9人の血漿を用いてメタボローム解析を行った。本研究は、熊本大学大学院生命科学研究部と財団法人レイ・パストゥール医学研究センターにおける「倫理審査」において承認されたうえで行われた。

1. 化学物質過敏性集団の遺伝的感受性要因の検討

昨年度までの研究結果に基づき、北条らの設定した3種類の①症状  $\geq 20$ 、②化学物質曝露による反応  $\geq 40$  ③日常生活の障害の程度  $\geq 10$  の調査を実施した対象者を新たに設定し、その対象者(324人)を対照群(非ケース)とケース群(CSP)に分けた。さらにケース群については、3種類のカットオフ値を超えた項目数に応じて3群に分けた。そして抱合体酵素である Glutathione S-transferase (GST) M1、T1、P1、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド等の代謝に関与する Aldehyde dehydrogenase (ALDH) 2 と Cytochrome P4502E1 (CYP2E1)、芳香族化合物の代謝酵素である N-acetyltransferase 2 (NAT2)、そして抗酸化酵素である Superoxide dismutase 2 (SOD2)、それぞれの代表的な遺伝子多型を分析した。その結果、SOD2 遺伝子多型頻度に関し、北条らのカットオフ値3項目を超えたケース群において *Ala allele* 保有割合が有意に増加しており、そのオッズ比は4.3(95%信頼区間: 1.23-15.03)であった。



## 2. MCS に関するメタボローム解析

財団法人ルイ・パストゥール医学研究センターにおいて化学物質過敏症と診断されたケース9人と年齢がマッチング ( $\pm 2$  歳)された健常対照者9人の血漿を用いてメタボローム解析を行った。その結果、ケース群のアミノ酸の減少と短鎖脂肪酸の増加が認められた。

### 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。我々は九州内の3つの企業を対象として、Quick Environmental Exposure AND Sensitivity Inventory (QEESI) を用いて健康調査を実施した。また昨年度同様に、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)と定義し (Fig.1)、その遺伝的感受性要因について検討した。

本年度 (2013 年度) は、QEESI 調査票の結果に基づき、北条らによって設定された日本人向けの診断基準によって定義された CSP の遺伝的感受性要因の解析を行った。

### B. 研究方法

#### 1. 調査対象者および調査時期

QEESIによる質問票による調査は、九州内の3つの企業、紙パルプ製品を主な生産品とするA社と自動車を生産品とするB社、IC基盤を主な生産品とするC社を対象とした。調査時期は、A社は2003年8月～10月 (832人)、2006年8月～10月 (729人)、2011年11月～12月 (144人) の3度実施し、B社は2006年8月～10月 (333人)、2011年11月～12月 (426人) の2度実施した。またC社は、2003年8月から10月 (1310人) に行なった。いずれの調査票も回収率は90.0%以上であった。

一方、QEESIの調査結果が得られ、遺伝子解析に関する同意が得ることができ、かつ解析可能なゲノムDNAが得られた対象数は総計1084人、A社582人(男性579人、女性3人)、C社の502人(男性390人、女性112人)であっ

た。さらにこの3社のなかで、QEESI 調査票の“Impact of Sensitivities (日常生活の障害の程度)”の調査を実施したA社男性社員324人を対象者として本研究に用いた。

メタボローム解析においては、2012年から2013年に財団法人ルイ・パストゥール医学研究センターにおいて化学物質過敏症と診断されたケース9人と年齢がマッチング ( $\pm 2$  歳)された健常対照者9人を用いた。

#### 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。調査結果は4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。

遺伝的感受性要因の検討においては、北条らの基準を用いた。解析対象となった候補遺伝子としては、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 null、GSTT1 null、GSTP1 Ile105Val、Aldehyde

dehydrogenase (ALDH) 2 rs671、Cytochrome P4502E1 (CYP2E1) Rsa I、芳香族化合物の代謝酵素である N-acetyltransferase 2 (NAT2) の 3 タイプ (Rapid, intermediate, slow) と、抗酸化酵素である Superoxide dismutase 2 (SOD2) (rs4880) を候補遺伝子とし、それぞれの代表的遺伝子多型の頻度を比較検討した [2-7]。

メタボローム解析は、ヒューマン・メタボローム・テクノロジーズ (株) に収集された 18 人の血漿検体の解析を依頼した。

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・遺伝子解析研究に関する倫理指針」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。

またメタボローム解析に関する研究については、財団法人ルイ・パストゥール医学研究センターの倫理委員会の承認を得ている。

### C. 研究結果

#### 1. QEESI調査結果と遺伝子多型の分析結果

北條らの設定したカットオフ値に基づき [8]、調査対象者 (324人) を ①症状  $\geq 20$ 、②化学物質曝露による反応  $\geq 40$  ③日常生活の障害の程度  $\geq 10$  を超えた項目数に応じて3つのケース群 (ケース1群: 1項目、ケース2群: 2項目、ケース3群: 3項目) を定義し、それ以外を対照群と定義した。ケース1群の50歳以上の割合が対照

群と比較し有意に高かったが、喫煙状態や飲酒状態に有意な差は認められなかった (Table 1)。

GSTM1, GSTT1, GSTP1, CYP2E1, ALDH2, NAT2, SOD2 の遺伝子多型頻度を比較検討した結果を Table 2 と 3 に示している。カットオフ値 3項目を超えたケース3群において、SOD2の *Ala allele* 保有者の割合が有意に増加し、そのオッズ比は 4.3 (95%信頼区間: 1.23-15.03) であった。

#### 2. メタボローム解析

ケース群と対照群9人ずつの予備的なメタボローム解析を実施した。その結果、ケース群のアミノ酸の減少と短鎖脂肪酸の増加が認められた。

#### D. 考察

本分担研究においては、本年度(2013年度)も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。ただし QEESI の調査結果に対し、Millerらの基準ではなく、日本人に適した北條らの基準 [8] を用いて、ケース群を設定し研究を実施した。

解析対象とした遺伝子は、主要な抱合体酵素である GST 分子種として、GSTM1、T1、P1である。GSH を抱合体として用いる 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 [9]。

ドイツの Schnakenberg らは [10]、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、GSTM1、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、GSTM1 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 らは [11]、MCS のケース群 (226 名) と対照群 (218 名) に対し、P450

isoform、UGT1A1、GSTM1、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。

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。

一方、CYP2E1 はエチルアルコールによって誘導され、N-nitrosodimethylamine などのがん原性ニトロサミン、ベンゼンの代謝活性化に関与していることが知られている。

本研究では世界で初めてホルムアルデヒド、アセトアルデヒド等の代謝に関与する ALDH2 と CYP2E1 を分析した。その結果、これら 2 つの遺伝子の代表的多型と CSP との関連は認められなかった。

NAT2 は、抗結核薬イソニアジドの副作用の原因酵素として有名であるが、芳香族アミンの代謝酵素としても重要な酵素である。その酵素活性には個人差があり、NAT2 の活性が高い表現型は Rapid Acetylator、低い表現型は Slow Acetylator と呼ばれており、遺伝的多型に起因することが知られている。日本人では野生型 NAT2\*4 を含む 4 種類の多型 (NAT2\*4、NAT2\*5、NAT\*6、NAT2\*7) が存在しており、変異アレル (5、\*6、\*7) のホモ接合体は Slow Acetylator、複合ヘテロ接合体を有する人は Intermediate Acetylator の可能性がある。これまでの報告では、2004 年 Eyssen らが [12]、MCS に関する症例・対照研究を実施し、初めて NAT2 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。その結果、NAT2 Rapid type が、MCS の high risk (OR 4.14: 95%CI 1.36-12.64) と有意な関連があることが報告している。一方 2008 年、Wiesmüller らがドイツで実施した Self-report によって MCS と診断された症例群と対照群との研究 [13]では、NAT2 との有意な関連は認められなかったことを報告している。

SOD は、スーパーオキシドアニオン ( $\cdot O_2$ ) を酸素と過酸化水素へ不均化する酸化還元酵素である。活性中心に銅 (II) イオンと亜鉛(II)イオン(Cu, ZnSOD)、またはマンガン (III) イオン (MnSOD) や鉄 (III) イオン (FeSOD) のように二価または三価の金属イオンを持った酵素で、細胞質 (Cu, ZnSOD) やミトコンドリア (MnSOD) に多く局在している。ヒトでは 3 種の SOD が存在し、SOD1 は細胞質、SOD2 はミトコンドリア、SOD3 は細胞外空間に存在する。SOD1 は 2 つのユニットからなる二量体であるが、他の 2 種は 4 つのユニットからなる四量体である。SOD1

と SOD3 は銅と亜鉛を含むのに対し、SOD2 はマンガンを活性中心に持つ。そして生成された過酸化水素はカタラーゼやペルオキシダーゼなどによって分解される。環境中化学物質には、酸化ストレスを増加させるものがあり、SOD は 40 歳をすぎるところから急激に減少することから、がんや老化との関連を報告されている [14, 15]。

SOD2 とシックハウス症候群との関連については、Wiesmüller らが [13]、ドイツにおいて、Self-report によって MCS と診断された症例群と対照群とにおいて、*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。また、DeLuca らがイタリアにおいて、Cullen の診断基準によって診断された MCS 症例群と対照群との研究 [11] があるが、いずれの研究においても統計学的に有意な関連は認められていない。

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 [8] によって日本人向けに設定された 3 つのカットオフ値①症状  $\geq 20$ 、②化学物質曝露による反応  $\geq 40$ 、③日常生活の障害の程度  $\geq 10$  をみたす対象者を、超えた項目数に応じて 3 つのケース群 (ケース 1 群: 1 項目、ケース 2 群: 2 項目、ケース 3 群: 3 項目) と定義し、それ以外を対照群と定義し、解析を行った。その結果、昨年度 (2012 年度) の日常生活障害を除いた 2 項目のみに定義された解析結果と異なり、*SOD2* 遺伝子多型頻度に関し、北條らのカットオフ値 3 項目を超えたケース群において *Ala allele* 保有割合が有意に増加していた。すなわち、日本人において、活性酸素に対する感受性の個人差が CSP の遺伝的背景の一つであることを示唆していると考えられる。

また今回初めて、メタボローム解析を化学物質過敏症と診断されたケース群の分析に用いた。メタボロームは代謝の実態および細胞、組織、器官、個体、種の各階層でそれぞれ微妙に異なる代謝経路の多様性の総体を

バイオインフォマティクス的手法をもとに研究する方法論である。生体内には DNA やタンパク質のほかに、糖、有機酸、アミノ酸など多くの低分子が存在し、その種類は数千種に及ぶ。これらの物質の多くは、酵素などの代謝活動によって作り出された代謝物質である。細胞の代謝物質の網羅的解析 (メタボローム解析) は、機序な未知な疾患・症状の解明に有効であることが推察される。今回の解析では、ケース群 9 人と対照群 9 人という少数の予備的な解析ではあるが、ケース群のアミノ酸の減少と短鎖脂肪酸の増加という結果が得られた。今後、症例を積み重ねて、病態の解明や治療につながる突破口にしたいと考えている。

#### 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、日本人向けに設定された 3 つのカットオフ値①症状  $\geq 20$ 、②化学物質曝露による反応  $\geq 40$  ③日常生活の障害の程度  $\geq 10$  をみたす対象者を、超えた項目数に応じて 3 つのケース群 (ケース 1 群: 1 項目、ケース 2 群: 2 項目、ケース 3 群: 3 項目) に分類し、それ以外の対照群と比較解析を行った。その結果、抗酸化酵素である Superoxide dismutase 2 (*SOD2*) 遺伝子多型頻度に関し、カットオフ値 3 項目を超えたケース群において *Ala allele* 保有割合が有意に増加していた。日本人において、活性酸素に対する感受性の個人差が CSP の遺伝的背景の一つであることを明らかにした。

健康危険情報

なし

## 研究発表

### 1. 論文発表 :

1) Cui X, Lu X, Hiura M, Miyazaki W, Oda M, Katoh T. Evaluation of genetic polymorphisms in patients with multiple chemical sensitivity. *Plos One*. 8, e73708. doi: 10.1371, 2013.

2) Cui X, Lu X, Hiura M, Miyazaki W, Oda M, Katoh T. Prevalence and interannual changes in multiple chemical sensitivity in Japanese workers *Environ Health Prev Med*. DOI 10.1007/s12199-014-0378-6, 2014.

### 2. 学会発表

1) QEESI 調査票によって定義された化学物質過敏性集団の経年的変化と感受性要因の解析, 加藤貴彦, 宮崎航, 崔笑怡, 盧溪, 日浦瑞枝, 小田政子, 松尾佳奈, 樺田尚樹, 第 83 回日本衛生学会学術総会, 2013 年 3 月、金沢

2) QEESI 調査票によって定義された化学物質過敏性集団の経年的変化と感受性要因の解析, 加藤貴彦, 崔笑怡, 盧溪, 久田文, 宮崎航, 東賢一, 樺田尚樹, 平成 25 年度日本室内環境学会シンポジウム, 2013 年 12 月、佐世保

3) 化学物質過敏性集団の経年的変化、感受性要因の解析と新規バイオマーカーの探索 加藤貴彦, 崔笑怡, 盧溪, 久田文, 宮崎航, 東賢一, 樺田尚樹, 第 84 回日本衛生学会学術総会シンポジウム, 2014 年 5 月予定, 岡山

知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)  
該当せず

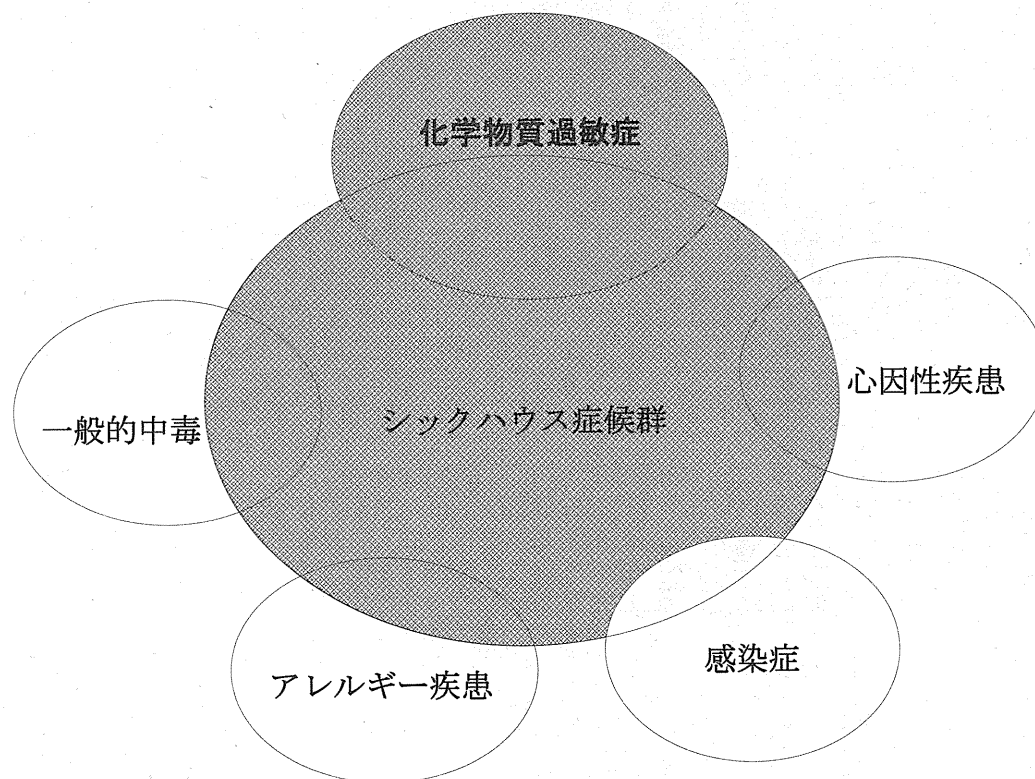
## 参考文献

- 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 et al. (1996) Glutathione S-transferase M1 (GSTM1) and T1 (GSTT1) genetic polymorphism and susceptibility to gastric and colorectal adenocarcinoma. *Carcinogenesis* 17: 1855-1859. doi:10.1093/carcin/17.9.1855. PubMed: 8824506. 1996.
- 3) Katoh T, Kaneko S, Takasawa S, Nagata N, Inatomi H et al. Human glutathione S-transferase P1 polymorphism and susceptibility to smoking related epithelial cancer; oral, lung, gastric, colorectal and urothelial cancer. *Pharmacogenetics* 9: 165-169. PubMed: 10376763. 1999.
- 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* 94: 217-223. PubMed: 8076934. 1994.
- 5) Tsukino H, Kuroda Y, Qiu D, Nakao H, Imai H et al. Effects of cytochrome P450(CYP)2A6 gene deletion and CYP2E1 genotypes on gastric adenocarcinoma. *Int J Cancer* 100: 425-428. doi:10.1002/ijc. 10492. PubMed: 12115524. 2002.
- 6) Katoh T, Kaneko S, Boissy R, Watson M, Ikemura K, Bell DA. A pilot study testing the association between N-acetyltransferases 1 and 2 and risk of oral squamous cell carcinoma in Japanese people. *Carcinogenesis*; 19: 1803-1807, 1998

- 7) Bag A, Bag N, Target sequence polymorphism of human manganese superoxide dismutase gene and its association with cancer risk: a review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17: 3298-3305. doi: 10. 1158/1055-9965.EPI-08-0235. PubMed: 19064542. 2008.
- 8) 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.* 14: 267-75, 2009.
- 9) Katoh T, Yamano Y, Tsuji M, Watanabe M. Genetic polymorphisms of human cytosol glutathione S-transferases and prostate cancer. *Pharmacogenomics*, 9: 93-104, 2008.
- 10) 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.* 6: 6, 2007.
- 11) 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.* ; 248: 285-92, 2010.
- 12) 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.* ; 33: 971-8, 2004.
- 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.*; 71: 786-94, 2008.
- 14) Ambrosone CB, Freudenheim JL, Thompson PA, Bowman E, Vena JE, Marshall JR, Graham S, Laughlin R, Nemoto T, Shields PG. Manganese superoxide dismutase (Mn SOD) genetic polymorphisms, dietary antioxidants and risk of breast cancer. *Cancer Res.*; 59: 602-606, 1991.
- 15) Mitrunen, K., Sillanpaa, P., Kataja, V., Eskelinen, M., Kosma, V. M., Benhamou S, Uusitupa M, Hirvonen A. Association between manganese superoxidedismutase (MnSOD) gene polymorphism and breast cancer risk. *Carcinogenesis* ; 22: 827-829, 2001.

Fig 1 我々が定義した化学物質過敏性集団

■: 化学物質過敏性集団 ( CSP )



**Table 1** Distribution of age, smoking status and drinking status in chemical sensitive population (CSP) cases by Hojo criteria and controls

		<b>Controls (n = 208)</b>	<b>Cases 1 (n = 67)</b>	<b>Cases 2 (n = 38)</b>	<b>Cases 3 (n = 11)</b>
<b>Age</b>	< 40	61 (29.3%)	9 (13.4%)	9 (23.7%)	4 (36.4%)
	40-49	64 (30.8%)	20 (29.9%)	9 (23.7%)	2 (18.2%)
	≥ 50	83 (39.9%)	38 (56.7%) *	20 (52.6%)	5 (45.4%)
	Average	45.9 ± 8.9	49.5 ± 7.5*	47.7 ± 9.1	46.0 ± 11.0
<b>Smoking status</b>	Non-smoker	83 (39.9%)	31 (46.3%)	16 (42.1%)	7 (63.6%)
	Smoker	125 (60.1%)	36 (53.7%)	22 (57.9%)	4 (36.4%)
<b>Drinking status</b>	Non-drinker	38 (18.3%)	12 (17.9%)	10 (26.3%)	2 (18.2%)
	Drinker	170 (81.7%)	55 (82.1%)	28 (73.7%)	9 (81.8%)

\*Statistically significant *p* value < 0.001



**Table 2** Distribution of genotypes in chemical sensitive population (CSP) cases by Hojo criteria and controls

		Controls (%)	Case 1 (%)	P <sup>a,b</sup>	Case 2 (%)	P <sup>a,b</sup>	Case 3 (%)	P <sup>a,c</sup>
<b>NAT2</b>								
	Rapid	90 (43.3%)	36 (53.7%)		20 (52.6%)		7 (63.6%)	
	Inter + Slow	118 (56.7%)	31 (46.3%)	0.14	18 (47.4%)	0.29	4 (36.4%)	0.16
<b>GSTM1</b>								
Genotype	non-null	121 (58.2%)	37 (55.2%)		18 (47.4%)		4 (36.4%)	
	homozygous-null	87 (41.8%)	30 (44.8%)	0.67	20 (52.6%)	0.22	7 (63.6%)	0.13
<b>GSTT1</b>								
Genotype	non-null	84 (40.4%)	31 (46.3%)		19 (50.0%)		5 (45.5%)	
	homozygous-null	124 (59.6%)	36 (53.7%)	0.40	19 (50.0%)	0.27	6 (54.5%)	0.49
<b>GSTP1</b>								
Genotype	A/A	154 (74.0%)	48 (71.6%)		23 (60.5%)		6 (54.5%)	
	A/G + G/G	54 (26.0%)	19 (28.4%)	0.70	15 (39.5%)	0.09	5 (45.5%)	0.14
Allele	A	358 (86.1%)	114 (85.1%)		58 (76.3%)		17 (77.3%)	
	G	58 (13.9%)	20 (14.9%)	0.78	18 (23.7%)	<b>0.03</b>	5 (22.7%)	0.20
<b>CYP2E1</b>								
Genotype	C1/C1	117 (56.2%)	39 (58.2%)		27 (71.1%)		8 (72.7%)	
	C1/C2 + C2/C2	91 (43.8%)	28 (41.8%)	0.78	11 (28.9%)	0.09	3 (27.3%)	0.23
Allele	C1	307 (73.8%)	102 (76.1%)		62 (81.6%)		19 (86.4%)	
	C2	109 (26.2%)	32 (23.9%)	0.59	14 (18.4%)	0.15	3 (13.6%)	0.19
<b>ALDH2</b>								
Genotype	*1/*1	125 (60.1%)	39 (58.2%)		25 (65.8%)		9 (81.8%)	
	*1/*2 + *2/*2	83 (39.9%)	28 (41.8%)	0.78	13 (34.2%)	0.51	2 (18.2%)	0.13
Allele	*1	326 (78.4%)	105 (78.4%)		60 (78.9%)		20 (90.9%)	
	*2	90 (21.6%)	29 (21.6%)	1.00	16 (21.1%)	0.91	2 (9.1%)	0.12
<b>SOD2</b>								
Genotype	Val/Val	159 (76.4%)	52 (77.6%)		28 (73.7%)		5 (45.5%)	
	Val/Ala + Ala/Ala	49 (23.6%)	15 (22.4%)	0.84	10 (26.3%)	0.71	6 (54.5%)	<b>0.03</b>
Allele	Val	365 (87.7%)	116 (86.6%)		65 (85.5%)		15 (68.2%)	
	Ala	51 (12.3%)	18 (13.4%)	0.72	11 (14.5%)	0.59	7 (31.8%)	<b>0.02</b>

a. *p* value <0.05 is considered statistically significant

b. Pearson's chi-square test

c. Fisher's Exact Test

Table 3: Odds ratios (ORs) of chemical sensitive population (CSP) cases by Hojo criteria compared to controls categorized by genotype

Variable <sup>a</sup>	Control n=208	Case 1 (Low chemical sensitivity) n=67				Case 2 (Middle chemical sensitivity) n=38				Case 3 (High chemical sensitivity) n=11				
		OR (95% CI) Crude	P <sup>c</sup>	OR <sup>b</sup> (95% CI) Adjusted	P <sup>c</sup>	OR (95% CI) Crude	P <sup>c</sup>	OR <sup>b</sup> (95% CI) Adjusted	P <sup>c</sup>	OR (95% CI) Crude	P <sup>c</sup>	OR <sup>b</sup> (95% CI) Adjusted	P <sup>c</sup>	
<b>NAT2</b>														
Genotype Slow + Inter vs. Rapid	1 <sup>c</sup>	0.66 (0.38–1.14)	0.14	0.68 (0.38–1.19)	0.17	0.69 (0.34–1.37)	0.29	0.68 (0.34–1.36)	0.27	0.44 (0.12–1.54)	0.20	0.48 (0.13–1.70)	0.25	
Genotype Slow vs. Inter vs. Rapid	1 <sup>c</sup>	0.70 (0.43–1.12)	0.13	0.70 (0.43–1.14)	0.15	0.68 (0.37–1.24)	0.21	0.66 (0.36–1.22)	0.18	0.43 (0.13–1.38)	0.16	0.47 (0.14–1.51)	0.20	
<b>GSTM1</b>														
Genotype homozygous-null vs. non-null	1 <sup>c</sup>	1.13 (0.65–1.96)	0.67	1.09 (0.62–1.93)	0.76	1.55 (0.77–3.09)	0.22	1.51 (0.75–3.04)	0.25	2.43 (0.69–8.57)	0.17	2.34 (0.66–8.30)	0.19	
<b>GSTT1</b>														
Genotype homozygous-null vs. non-null	1 <sup>c</sup>	0.79 (0.45–1.37)	0.40	0.75 (0.42–1.32)	0.32	0.68 (0.34–1.36)	0.27	0.66 (0.33–1.33)	0.24	0.81 (0.24–2.75)	0.81	0.84 (0.25–2.87)	0.78	
<b>GSTP1</b>														
Genotype A/G + G/G vs. A/A	1 <sup>c</sup>	1.13 (0.61–2.09)	0.70	1.06 (0.57–1.98)	0.86	1.86 (0.91–3.82)	0.09	1.76 (0.85–3.64)	0.13	2.38 (0.70–8.10)	0.17	2.48 (0.72–8.55)	0.15	
Genotype G/G vs. A/G vs. A/A	1 <sup>c</sup>	1.08 (0.62–1.89)	0.78	1.02 (0.58–1.81)	0.93	1.88 (1.04–3.41)	<b>0.04</b>	1.79 (0.98–3.28)	0.06	1.85 (0.64–5.31)	0.26	1.95 (0.66–5.75)	0.23	
<b>CYP2E1</b>														
Genotype C1/C2 + C2/C2 vs. C1/C1	1 <sup>c</sup>	0.92 (0.53–1.61)	0.78	0.96 (0.54–1.71)	0.90	0.52 (0.25–1.11)	0.09	0.50 (0.24–1.08)	0.08	0.48 (0.12–1.87)	0.29	0.52 (0.13–2.06)	0.35	
Genotype C2/C2 vs. C1/C2 vs. C1/C1	1 <sup>c</sup>	0.89 (0.58–1.38)	0.61	0.94 (0.59–1.47)	0.78	0.67 (0.37–1.20)	0.18	0.65 (0.35–1.18)	0.16	0.47 (0.14–1.57)	0.22	0.50 (0.15–1.67)	0.26	
<b>ALDH2</b>														
Genotype *1/*2 + *2/*2 vs. *1/*1	1 <sup>c</sup>	1.08 (0.62–1.89)	0.78	1.02 (0.55–1.89)	0.95	0.78 (0.38–1.62)	0.51	0.61 (0.27–1.36)	0.22	0.34 (0.07–1.59)	0.17	0.26 (0.05–1.40)	0.12	
Genotype *2/*2 vs. *1/*2 vs. *1/*1	1 <sup>c</sup>	1.00 (0.61–1.65)	1.00	0.95 (0.54–1.67)	0.85	0.97 (0.53–1.77)	0.91	0.78 (0.40–1.53)	0.47	0.34 (0.08–1.53)	0.16	0.27 (0.05–1.35)	0.11	
<b>SOD2</b>														
Genotype Val/Ala + Ala/Ala vs. Val/Val	1 <sup>c</sup>	0.94 (0.49–1.81)	0.84	0.89 (0.46–1.75)	0.74	1.16 (0.53–2.55)	0.71	1.09 (0.49–2.42)	0.84	3.90 (1.14–13.31)	<b>0.03</b>	4.30 (1.23–15.03)	<b>0.02</b>	
Genotype Ala/Ala vs. Val/Ala vs. Val/Val	1 <sup>c</sup>	1.11 (0.63–1.96)	0.72	1.03 (0.58–1.85)	0.91	1.22 (0.60–2.50)	0.59	1.11 (0.54–2.30)	0.78	3.67 (1.32–10.20)	<b>0.01</b>	4.53 (1.52–13.51)	<b>0.01</b>	

a. OR, odds ratio; CI, confidence interval

b. Odds Ratios were adjusted by age, smoking, and drinking

c. p value <0.05 is considered statistically significant

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Cui X, Lu X, Hiura M, Miyazaki W, Oda M, Katoh T.	Prevalence and interannual changes in multiple chemical sensitivity in Japanese workers.	Environ Health Prev Med.		DOI 10.1007/s12199-014-0378-	2014
Win-Shwe TT, Fujimaki H, Arashidani K, Kunugita N.	Indoor volatile organic compounds and chemical sensitivity reactions.	Clinical and Developmental Immunology	2013	e623812	2013
Uchiyama, S., Tomizawa, T., Inaba, Y., Kunugita, N.	Simultaneous determination of volatile organic compounds and carbonyls in mainstream cigarette smoke using a sorbent cartridge followed by two-step elution.	Journal of Chromatography A	314	31-37	2013
Cui X, Lu X, Hiura M, Miyazaki W, Oda M, Katoh T.	Evaluation of genetic polymorphisms in patients with multiple chemical sensitivity.	Plos One	8	e73708	2013
Uchiyama, S.; Ohta, K.; Inaba, Y.; Kunugita.	Determination of carbonyl compounds generated from the E-cigarette using coupled silica cartridges impregnated with hydroquinone and 2,4-dinitrophenylhydrazine followed by high performance liquid chromatography.	Analytical Science	29	1219-1222	2013
Matsumoto, M. Inaba, Y. Yamaguchi, I. Endo, O. Hammond, D. Uchiyama, S. Suzuki, G.	Smoking topography and biomarkers of exposure among Japanese smokers: associations with cigarette emissions obtained using machine smoking protocols.	Environ Health Prev Med.	18	95-103	2013
山田智美; 内山茂久; 稲葉洋平; 瀬戸博; 櫻田尚樹	空气中化学物質測定用拡散サンプラーの安定性評価および実試料測定への応用	分析化学	62(7)	603-609	2013