

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	財団法人ルイ・パストゥール医学研究センター		室長
	内山 巖男	財団法人ルイ・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ルイ・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種類の症状 20、化学物質曝露による反応 40、日常生活の障害の程度 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(±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(±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 症状 20、化学物質曝露による反応 40 日常生活の障害の程度 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 症状 20、化学物質曝露による反応 40、日常生活の障害の程度 10 をみたく対象者を、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 症状 20、化学物質曝露による反応 40、日常生活の障害の程度 10 をみたく対象者を、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, 櫻田尚樹, 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, 櫻田尚樹, 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, 櫻田尚樹, 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 superoxidizedismutase (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)

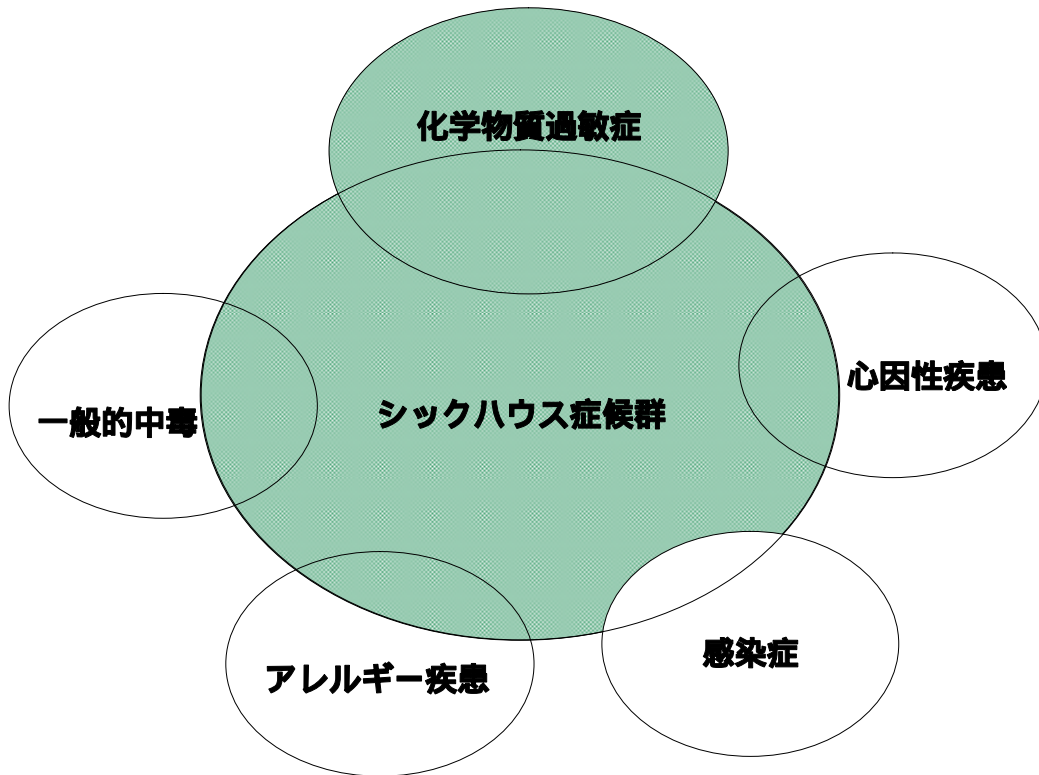


Table 1 Distribution of age, smoking status and drinking status in chemical sensitive population (CSP) cases by Hojo criteria and controls

		Controls (n = 208)	Cases 1 (n = 67)	Cases 2 (n = 38)	Cases 3 (n = 11)
Age	< 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
Smoking status	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%)
Drinking status	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^{a,b}	Case 2 (%)	P^{a,b}	Case 3 (%)	P^{a,c}
NAT2								
	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
GSTM1								
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
GSTT1								
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
GSTP1								
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%)	0.03	5 (22.7%)	0.20
CYP2E1								
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
ALDH2								
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
SOD2								
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%)	0.03
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%)	0.02

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 ^a	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 ^c	OR ^b (95% CI) Adjusted	P ^c	OR (95% CI) Crude	P ^c	OR ^b (95% CI) Adjusted	P ^c	OR (95% CI) Crude	P ^c	OR ^b (95% CI) Adjusted	P ^c
NAT2													
Genotype Slow + Inter vs. Rapid	1 ^c	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 ^c	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
GSTM1													
Genotype homozygous-null vs. non-null	1 ^c	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
GSTT1													
Genotype homozygous-null vs. non-null	1 ^c	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
GSTP1													
Genotype A/G + G/G vs. A/A	1 ^c	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 ^c	1.08 (0.62–1.89)	0.78	1.02 (0.58–1.81)	0.93	1.88 (1.04–3.41)	0.04	1.79 (0.98–3.28)	0.06	1.85 (0.64–5.31)	0.26	1.95 (0.66–5.75)	0.23
CYP2E1													
Genotype C1/C2 + C2/C2 vs. C1/C1	1 ^c	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 ^c	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
ALDH2													
Genotype *1/*2 + *2/*2 vs. *1/*1	1 ^c	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 ^c	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
SOD2													
Genotype Val/Ala + Ala/Ala vs. Val/Val	1 ^c	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)	0.03	4.30 (1.23–15.03)	0.02
Genotype Ala/Ala vs. Val/Ala vs. Val/Val	1 ^c	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)	0.01	4.53 (1.52–13.51)	0.01

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