

たカットオフ値（症状 ≥ 20 ，化学物質曝露による反応 ≥ 40 ，日常生活の障害程度 ≥ 10 ）を満たした人の割合はA社においてのみ解析できた。2006年3.3%、2011年4.2%であり、統計学的に有意な変化は認められなかった。

2. 化学物質過敏性集団の遺伝的感受性要因の検討

Millerらと北条らの設定したカットオフ値をもとに、対象者を設定して解析を実施した。解析候補遺伝子は、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)、クロルピロホスの代謝に関与する Paraoxonase 1 (PON1) そして抗酸化酵素である Superoxide dismutase 2 (SOD2)であり、それぞれの代表的な遺伝子多型を分析した。日本人に適したとされる北条らの3種類のカットオフ値を満たした調査対象者 (324人) を用いた研究において、SOD2 遺伝子多型頻度に関し、*Ala allele* 保有者割合が有意に増加しており、その調整オッズ比は 4.3 (95%信頼区間: 1.23–15.03) であった。

3. MCSに関するメタボローム解析

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、Case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の変化やオフィス・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、2006年、2011年の合計3回、九州に所在する3つの企業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、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) と定義した (Fig.1)。そして CSP の経年的変化と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に関する予備研究を開始した。

遺伝的感受性要因に関する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、かつ機能との関連が明らかな遺伝子として、Glutathione S-transferase (GST) M1 null、GSTT1 null、GSTP1 Ile105Val、Aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) rs671、Cytochrome P4502E1 (CYP2E1) Rsa I、クロルピロホスの代謝に関与する Paraoxonase 1 (PON1) Arg192Gln、抗酸化酵素である Superoxide dismutase 2 (SOD2) (rs4880) と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) 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。

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、すなわち紙パルプ製品を主な生産品とするA社、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2003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。

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(参考資料参照)。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。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。

一方、遺伝的感受性要因の検討において

は、Millerらと北条らの基準をそれぞれ用いた [1, 2]。

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その多型として、GSTM1 null、GSTT1 null、GSTP1 Ile105Val、ALDH 2 rs671、CYP2E1 Rsa I、芳香族化合物の代謝酵素である NAT2 の3タイプ (Rapid, intermediate, slow) と、PON1 Arg192Gln、抗酸化酵素である SOD2 rs4880 を解析し、それぞれの代表的遺伝子多型の頻度を比較検討した [3-9]。

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予備研究については、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. 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

(1-1) 調査開始時点(2003年)の結果

A社では、“シックハウス症候群と診断され

たことがある”と回答した人は1人(0.1%)、“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3人(0.4%)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と回答した人は、192名(23.1%)であった(Fig 2)。B社では、“シックハウス症候群と診断されたことがある”と回答した人は1人(0.3%)、“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1人(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と回答した人は、80名(24.0%)であった(Fig. 2)。C社では、“シックハウス症候群と診断されたことがある”と回答した人は0人(0%)、“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0人(0%)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と回答した人は、1011人の回答者中321人(31.8%)であった。

(1-2) 経年的変化 (A社、B社)

各疾患診断例に関し、A社とB社の経年的変化を Table 1 と Table 2 に示した。A社では、“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 2006年1人(0.1%)、2011年3人(2.1%)、“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2006年5人(0.7%)、2011年1人(0.7%)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と回答した人は、2006年151人(20.7%)、2011年57人(39.6%)であった(Table 1)。

B社では、“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2011年2人(0.5%)、“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2011年2人(0.5%)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と回答した人は、2011年125人(29.3%)であった(Table 2)。

2. QEESIの調査結果

(2-1) Millerらのカットオフ値によるスクリーニング: 調査開始時点である2003年の結果

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 [1]。今回の我々の調査開始時点である2003年調査において、3つの基準を満たしていた人は、A社1.1%、B社2.4%、C社0.2%であった。また2つの基準を満たしていた人は、A社2.9%、B社4.2%であった(Fig. 3)。

(2-2) Millerらのカットオフ値による基準値該当者の経年的変化

A社とB社の経年的変化をFig 4、Fig 5、Fig 6に示した。A社では、3つの基準を満たしていた人は2006年調査において1.1%、2011年調査において1.4%あった。また2つの基準を満たしていた人は、2006年調査において1.6%、2011年調査において0%あった。B社では、3つの基準を満たしていた人は2011年調査において1.6%あった。また2つの基準を満たしていた人は、2011年調査において6.1%であった。

(2-3) 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 [2]。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。北條らの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。

我々の2003年時点の調査では、“日常生活障害”については回答を得ていないため、北条の基準値該当者を特定できない。しかしA社では、2006年と2011年には“日常生活障害”に関する調査を実施しており、北条のカットオフ値の該当者について解析を試みた (Fig. 7)。その結果、A社では3つの基準を満たしていた人は2006年調査において3.3% あったが、2011年調査において4.2% あった。また 2つの基準を満たしていた人は、2006年調査において9.5% あったが、2011年調査において9.7% あった。

3. QEESI調査結果と遺伝子多型の分析結果

(3-1) Millerらのカットオフ値に基づいた解析

“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、PON1 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。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 (Table1-3)。

(3-2) 北条らのカットオフ値に基づいた解析

北条らの設定した3種類のカットオフ値を満たした対象者を新たに設定し、その調査対象者 (324人) をコントロール群 (非ケース) とケース群 (CSP) に分け、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、GSTM1 null、GSTT1 null、GSTP1 Ile105Val、ALDH2 (rs671)、CYP2E1 Rsa I、NAT2 (Rapid, intermediate, slow)、SOD2 (rs4880) 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* 保有者の割合が有意に増加しており、その調整オッズ比は 4.3 (95%信頼区間: 1.23-15.03) であった。(Table4, 5)

4. 化学物質過敏症患者に関するメタボローム予備的解析研究

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、Case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

居住環境における化学物質による健康障害は1990年代から注目され、我が国では旧厚生省で対策が検討され、2002年には13物質の室内濃度指針値が策定された。特に居室を有する建築物へのクロルピリホスを含んだ建材の使用は、建築基準法の改正により2003年から禁じられた。こうして健康障害の主要な原因と考えられた化学物質の使用制限や換気設備の設置による環境改善が進められた。しかし代替化学物質の使用が進み、必ずしも健康被害は減少していないとの報告もある [10]。

本研究では、2003年に加えて、2006年と2011年にシックハウス症候群、MCS、アレルギー疾患の診断歴、QEESI調査を行い、その経年的変化について検討を行った。

シックハウス症候群、MCSは、経年的調査を実施した2つの会社のいずれにおいても大きな変化は認められなかった。一方、アレルギー疾患は、両社とも2011年では、2003年と比較し増加していた。アレルギー疾患は、他の調査でも増加傾向が報告されており、我々の調査結果は日本全体の増加傾向と一致した結果であった [11]。

Millerらの1999年にアメリカで実施された調査では、MCSが非常に疑わしい人の割合は7.1%であったと報告されている [1]。最も大

規模な調査はKreutzerらによって1999年に報告されている [12]。この調査は1995年米カリフォルニア州での4046人 (>17歳) を対象とした電話による無作為調査である。この調査結果によれば、“医師によって環境病あるいはMCSという診断を受けた人”は6.3%であり、“日常の化学物質に対してアレルギー様あるいは異常に過敏である”と答えた人は15.9%にであった。

2003年の調査結果では、Millerの 3つの基準を満たしていた人は、A社1.1%、B社2.4%であった。また 2つの基準を満たしていた人は、A社2.9%、B社4.2%であった (Fig. 3)。Millerらは、1999年のアメリカでの調査で、コントロール群の6.6% が 3つのカットオフ値を、15.8% が2つのカットオフ値を満たしていたと報告している [1]。

日本で実施された調査としては、2000年の内山らと2002年の北条らの報告がある [13, 14]。内山らは全国の20歳以上の男女4000人以上 (有効回答数2851(71.3%)) を対象にMillerらの調査票を石川らが翻訳した質問票による調査を行っている。その報告によれば、設定したカットオフ値を満たし、化学物質に対して高感受性を持つと考えられる人は全体で0.74%であり、米国における頻度の約10分の1であった。また北条らは、一般人420名 (女子大生、母親、その他群) に対し同様の調査を行い、各項目の合計スコアがそれぞれ1.7%、3.7%、2.8%だったと報告している。内山らの報告と同様に我々の調査結果でも、米国人と比較し日本人の化学物質高感受性者の割合が低いという結果が示された。カットオフ値の問題、質問票の日本人への適正性の問題はあものの、我々日本人が米国人と比較し化学物質高感受性を有する人の頻度が低いと考えられる。

本研究では、2003年に加えて、2006年と2011年のQEESIに関する調査結果を示している。Millerの 3つの基準を満たしている人の割合は、A社、B社ともに統計学的に有意な増加は認められなかった。また、日本人により

適したカットオフ値として提案された北条の基準を用いて、A社の解析を試みたが、統計学的に有意な増加は観察されていない。以上の結果から、労働者においてはシックハウス症候群頻度やMCS頻度、そしてQEESI調査による調査結果では、化学物質による健康障害が疑われる人は増加していないと考えられた。ただ、本調査の対象者は大企業労働者であり、ヘルシーワーカー効果のような選択バイアスが想定され、解釈には注意が必要である。また化学物質過敏症、シックハウス症候群と診断された割合が低いことは、単純に罹患率が低いことと同一ではなく、化学物質過敏症、シックハウス症候群に関して、診断する医師、住民の病気の存在に関する認識の差を反映している可能性も否定できない。2012年1月、本研究班の分担研究者の一人である東らが、WEBを用いた調査 (対象者数7245人) を実施している。この調査結果によればMillerの 3項目の基準を満たしている人の割合は4.4%、2項目の基準を満たしている人の割合は7.7%であり、内山らの2000年の対面調査の結果である 3項目の基準を満たしている人の割合0.7%、2項目の基準を満たしている人の割合2.1%よりも増加している結果を得ている。WEBバイアスの可能性を考慮しながら、我々の調査結果と合わせて、慎重に解釈していく必要がある。

本分担研究においては、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。QEESIの調査結果に対し、当初は国際的に利用されている Miller らの基準を用い、次に日本人に適した北条らの基準 [2] によってケース群を設定し、解析を実施した。

解析対象とした遺伝子の一つは、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 [15]。

ドイツの Schnakenberg らは [16]、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。一方イタリアの De Luka ら [17] は、MCS のケース群 (226 名) と対照群 (218 名) に対し、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 [18] が、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 [19] 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。我々の研究でも、NAT2 と CSP との関連は認められなかった。

SOD は、スーパーオキシドアニオン (・

O₂) 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(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 [20, 21]。

SOD2 とシックハウス症候群との関連については、Wiesmüller らが[19]、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、SOD2 の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があるが[17]、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、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* 保有者の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た。

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の手法をもとに

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、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

シックハウス症候群、MCS の診断例そして QEESI の調査を、2003 年、2006 年、2011 年と九州内 3 つの企業社員の協力を得て実施した。シックハウス症候群、MCS の診断例や QEESI 調査の Miller、北条らが設定しカットオフ基準値を満たす人の割合に統計学的に有意な変化は認められなかった。

また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 ≥ 20 、②化学物質曝露による反応 ≥ 40 ③日常生活の障害の程度 ≥ 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* 保有者の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) 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.* (2012) 17: 357-363.

2) 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.

3) 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, 加藤貴彦, 大森久光, 宮崎航, 盧溪, 崔笑怡, 日浦瑞枝, 小田政子, 日本産業衛生学会、九州地方会, 2012年7月14日、福岡

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, 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

3) 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

4) 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) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.

- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) Katoh T, Kaneko S, Boissy R, Watson M, Ikemura K, Bell DA. A pilot study testing the association between N-acetyltransferase 1 and 2 and risk of oral squamous cell carcinoma in Japanese people. *Carcinogenesis*; 19: 1803-1807, 1998
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 東賢一, 内山巖雄. 室内環境汚染と健康リスク. *公衆衛生*. 2010; 74: 289-294.
- 11) 赤澤晃ら. 平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業研究報告書 (免疫アレルギー疾患分野) 第 3 分冊 総括研究報告書—アレルギー疾患の全国全年齢有症率および治療ガイドライン普及効果等疫学調査に基づく発症要因・医療体制評価に関する研究, 245-250, 2011.
- 12) Kreutzer R, Neutra RR, Lashuay N: Prevalence of people reporting sensitivities to chemicals in a population-based survey. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 1-12.
- 13) 内山巖夫, 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, 1-5, 2000.
- 14) 北條祥子, 日本における QEESI を使った疫学的研究, 平成 11 年度厚生科学研究費補助金報告書—シックハウス症候群の病態解明、診断治療法に関する研究, 134-152, 2002.
- 15) Katoh T, Yamano Y, Tsuji M, Watanabe M. Genetic polymorphisms of human cytosol glutathione S-transferases and prostate cancer. *Pharmacogenomics*, 9: 93-104, 2008.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) 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.

- 20) 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.
- 21) 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)

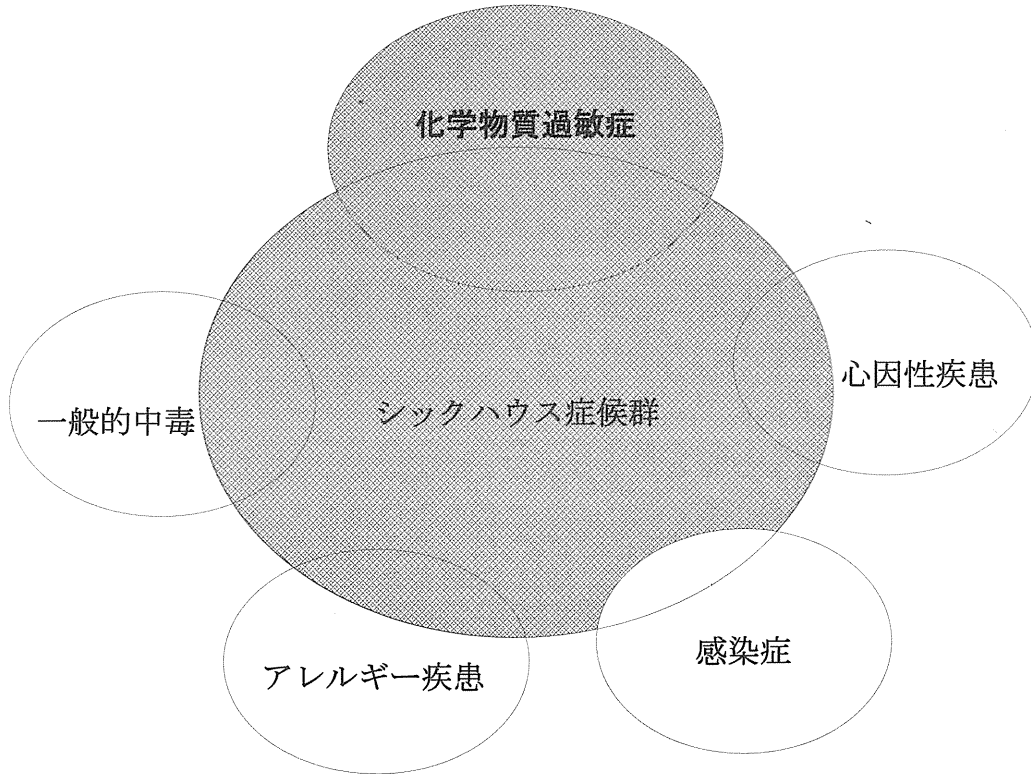


Fig 2 診断されたことがある人の割合 (2003年)

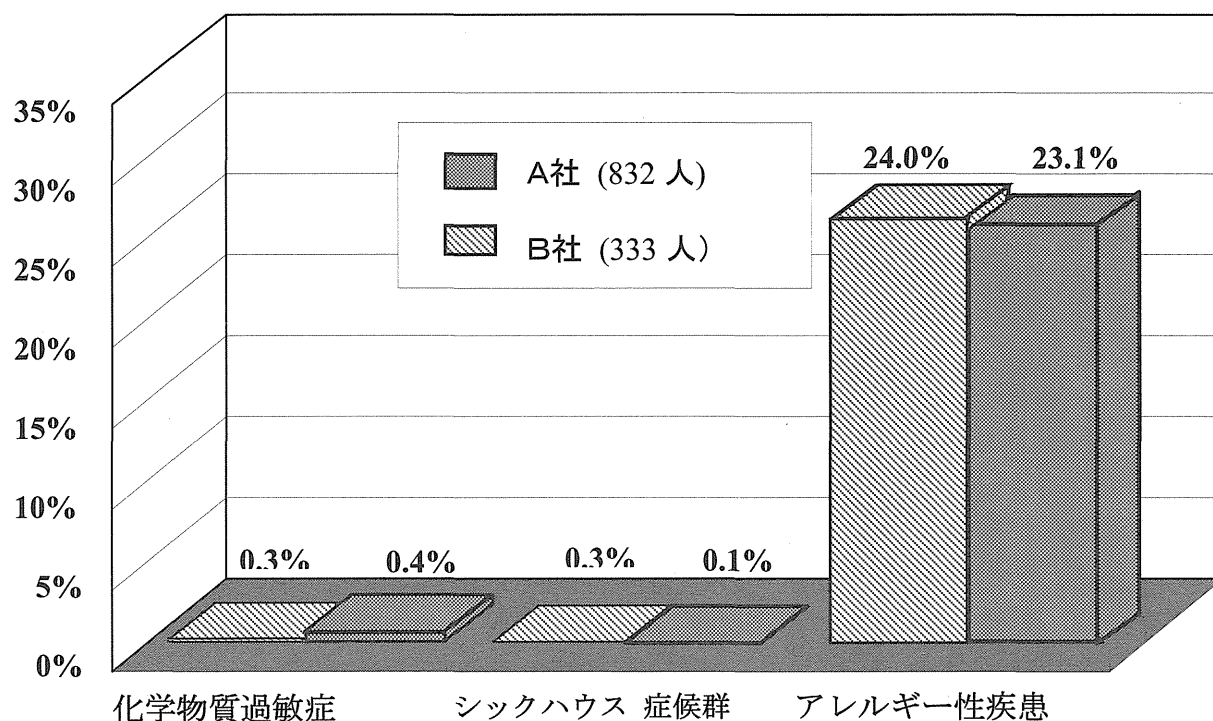


Table 1 A社の医療機関での診断

	2003年	2006年	2011年
MCS	3 (0.4%)	5 (0.7%)	1 (0.7%)
シックハウス	1 (0.1%)	1 (0.1%)	3 (2.1%)
アレルギー疾患	192 (23.1%)	151 (20.7%)	57 (39.6%)
どれもなし	567 (68.1%)	577 (79.1%)	86 (59.7%)
回答なし	71 (8.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
合計	832 (100%)	729 (100%)	144 (100%)

Table 2 B社の医療機関での診断

	2003年	2011年
MCS	1 (0.3%)	2 (0.5%)
シックハウス	1 (0.3%)	2 (0.5%)
アレルギー疾患	80 (23.1%)	125 (29.3%)
どれもなし	225 (68.1%)	283 (66.4%)
回答なし	29 (8.5%)	20 (4.7%)
合計	333 (100%)	426 (100%)

Fig 3 Miller のカットオフ値を超えた人の割合 (2003)

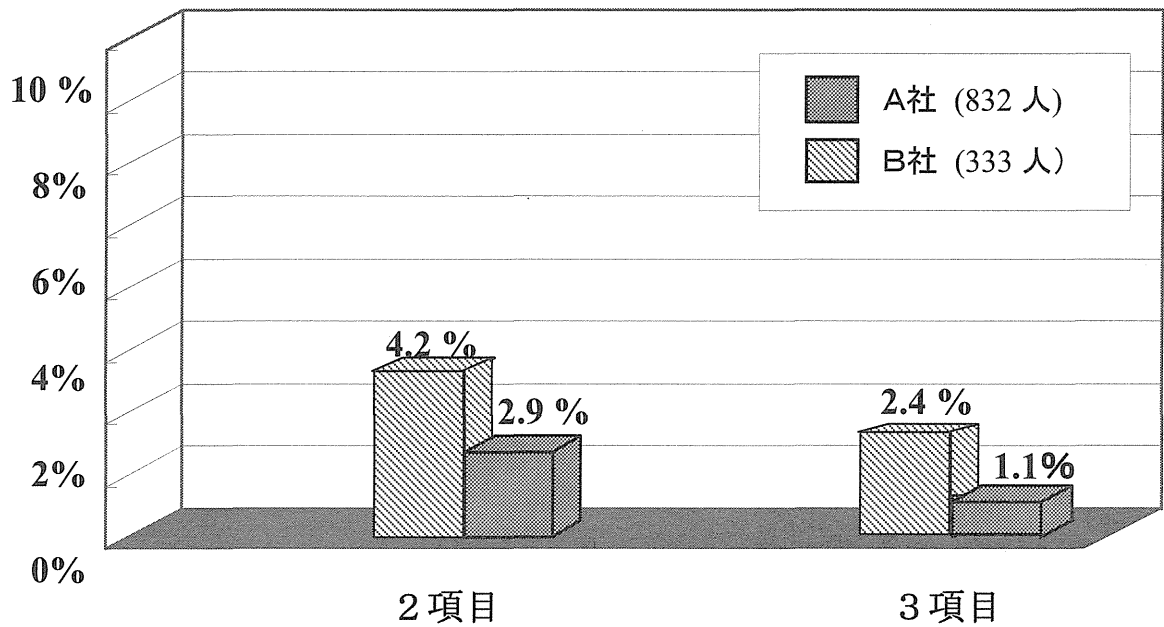


Fig 4 Miller の基準: A 社の経年変化

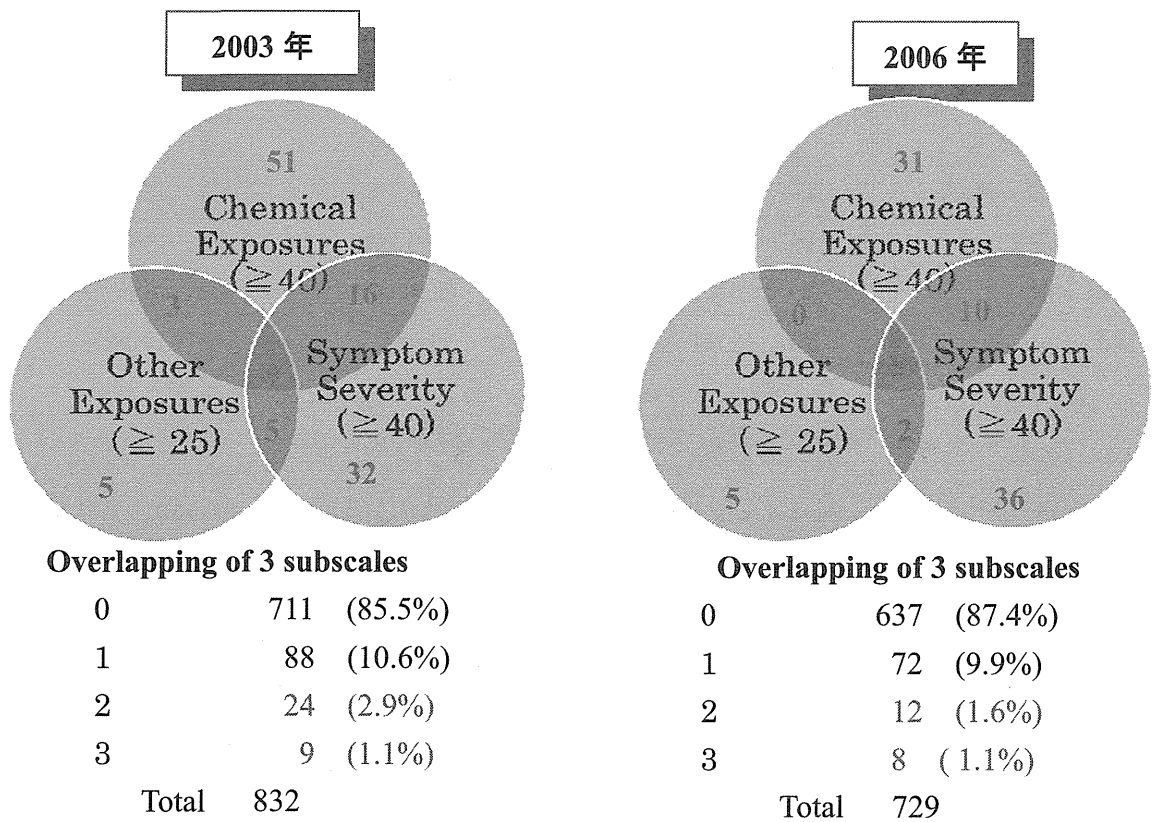


Fig 5 Miller の基準: A 社の経年変化

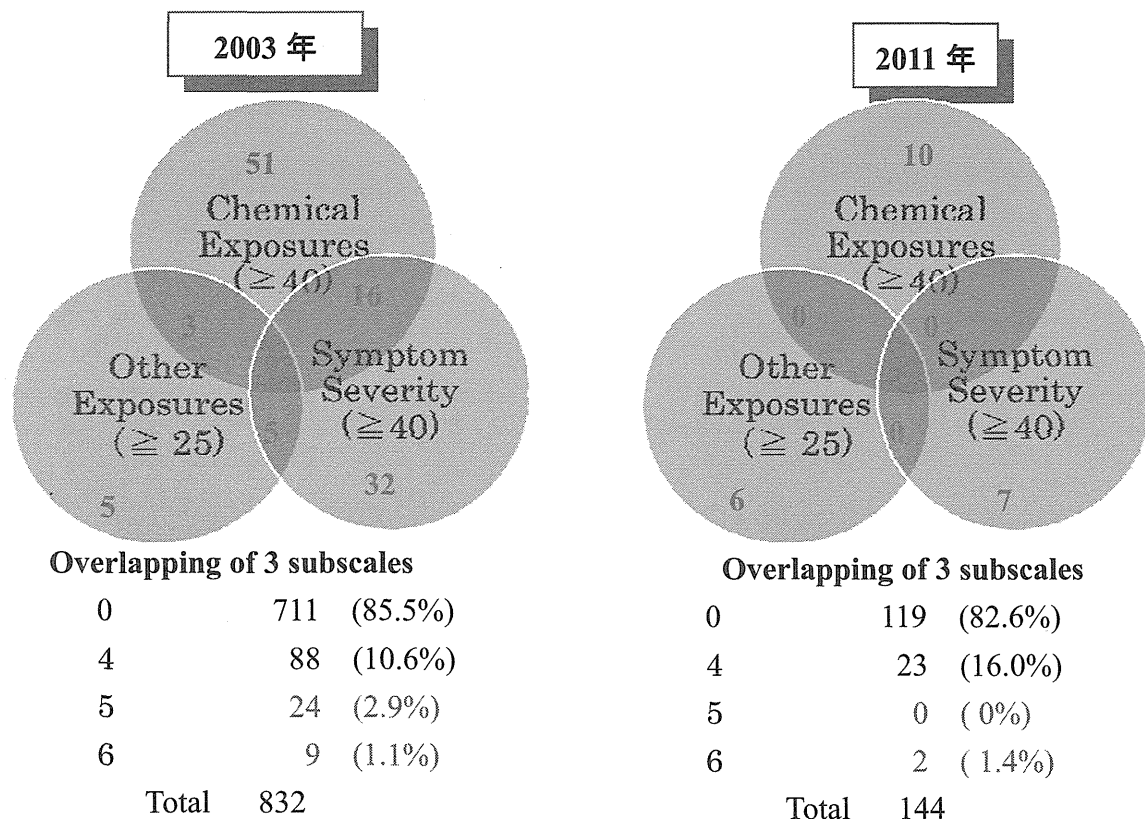


Fig 6 Miller の基準: B 社の経年変化

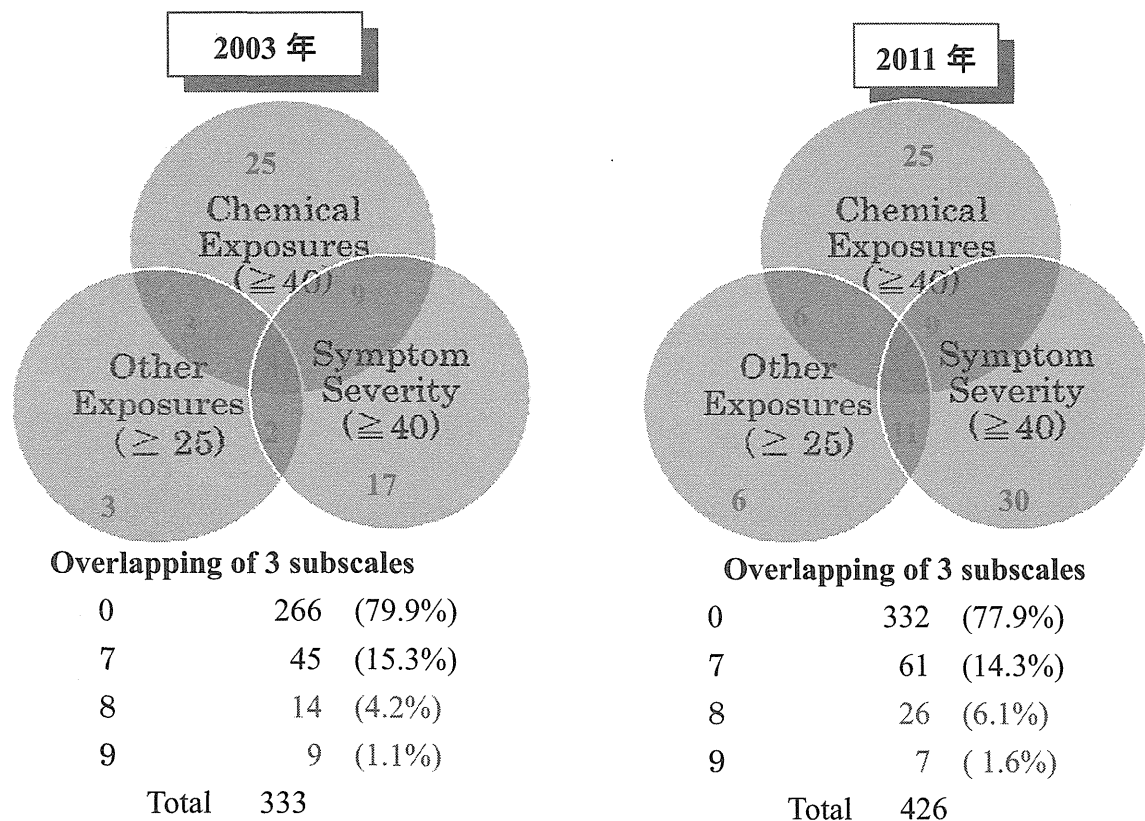
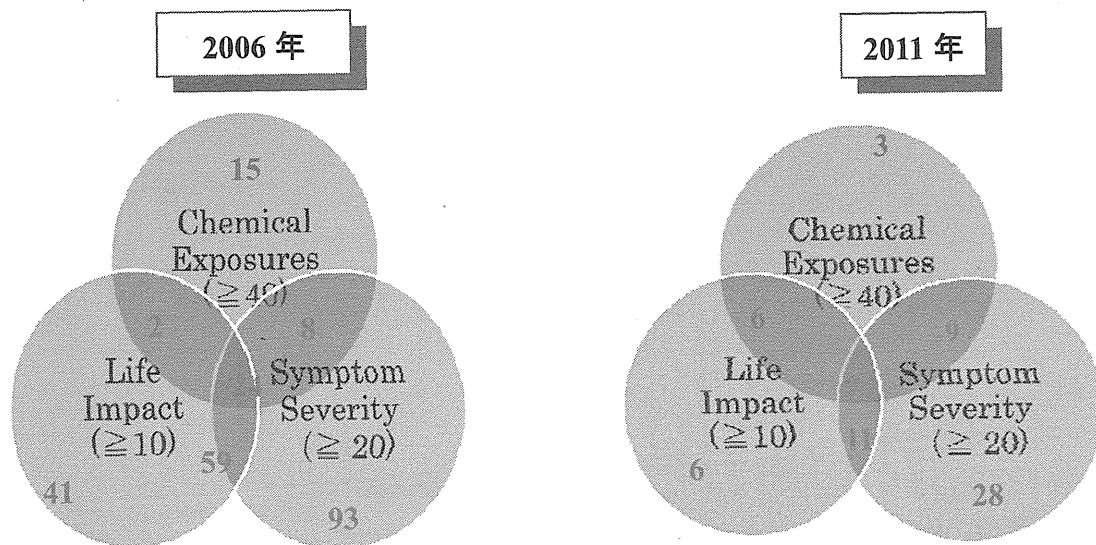


Fig 7 北条の基準: A 社の経年変化



Overlapping of 3 subscales

0	487	(66.8%)
10	149	(20.4%)
11	69	(9.5%)
12	24	(3.3%)
Total	729	

Overlapping of 3 subscales

0	87	(60.4%)
10	37	(25.7%)
11	14	(9.7%)
12	6	(4.2%)
Total	144	

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

Gene	Genotype	QEESI score				Total	P value ^a
		0	1-19	20-39	40-100		
		n (%)	n (%)	n (%)	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 n (%)	1-19 n (%)	20-39 n (%)	40-100 n (%)	Total 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>	<i>*1/*1</i>	182 (63.2)	452 (61.4)	26 (48.1)	5 (83.3)	665 (61.3)	0.13 ^b
	<i>*1/*2</i>	96 (33.3)	239 (32.5)	25 (46.3)	1 (16.7)	361 (33.3)	
	<i>*2/*2</i>	10 (3.5)	45 (6.1)	3 (5.6)	0 (0)	58 (5.4)	
	<i>*1/*2 or *2/*2</i>	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 QEEESI score with the variants of *GSTM1*, *GSTT1*, *ALDH2* and *PON1*

Gene	Genotype	QEEESI 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*

Table 4 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 5 Distribution of genotypes in chemical sensitive population (CSP) cases by Hojo criteria and controls

		Controls (%)	Case 1 (%)	P ^{ab}	Case 2 (%)	P ^{ab}	Case 3 (%)	P ^{ac}
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