

海外論文の紹介「NS Prang, V von Baehr, WP Bieger
Zeitschrift für Umweltmedizin 9: 38-45, 2001」

(臨床環境10: 93~102, 2001)

**多種類化学物質過敏症および慢性疲労症候群患者の
環境化学物質に対する遺伝的感受性の亢進****まとめ**

多種類化学物質過敏症または慢性疲労症候群患者40名について、生体異物（注参照）に対する感受性の個人差を検査した。90%以上の患者が、解毒の第一段階である酸化過程の亢進が認められ、患者は酸化的ストレス状態にあることを示していた。興味あることに、殺虫剤に暴露して発症した患者は、健常者に比べてグルタチオン-S-転移酵素 π (GSTP1) の遺伝子の機能的変異が2.5倍高率に認められた。慢性重金属中毒を示す患者では、グルタチオン-S-転移酵素 μ (GSTM1) 遺伝子の欠損と、N-アセチル転移酵素-2 遺伝子の軽度の変異が認められた。一方化学物質暴露を受けていない患者では、解毒酵素の多型性は正常範囲内であった。

今回の結果は、遺伝的な化学物質に対する感受性が、慢性疲労症候群や多種類化学物質過敏症の発症に関係していることを示している可能性が強い。将来、環境汚染物質に慢性に暴露している患者の確定診断に、解毒機構の遺伝子的解析が最適手段となるかも知れない。

注：体の中に入ってきた農薬（除草剤、殺虫剤）、ホルムアルデヒド、トルエン、有害金属などを意味する。

I. 緒言

最近の多種類化学物質過敏症や慢性疲労症候群の患者数の増加は著しいものがある。本疾患の症状は、理由不明の体の弱り、集中力の喪失、再発を繰り返す感染症、脳神経症状、非特異的胃腸障害（例えば慢性の胃炎、腸の刺激症状）、関節の痛みや腫脹、筋肉痛、ミオパチー、線維筋痛症、膀胱の刺激症状や炎症、前立腺疾患、肺疾患、肝疾患などが含まれる¹⁾。患者のこのような症状は、伝統的な診断法では解明されないために、しばしば精神的な原因によるとされる。実際、化学物質過敏症や慢性疲労症候群患者が多く存在しており、その患者は不安症やうつ病として扱われている。しかも、遺伝的に感受性の高い人が、持続的な環境汚染物質の負荷により、多種類化学物質過敏症や慢性疲労症候群に進展していくのか、それとも腫瘍発生に進展するのかなどはほとんど知られていない^{2,3)}。環境汚染化学物質の中毒効果は、解毒酵素系の第一相、および第二相の総合作用として現れてくる。第一相では、化学物質は還元、加水分解、そして酸化がなされる。これは、種々なミクロゾーム酵素、すなわち各種のチトクローム P450の酸化酵素類 (MFO) によりなされる⁴⁾。この MFO 酵素類は肝細胞の endoplasmic reticulum (小胞体) の膜に存在し、各種の代謝産物の毒物の分解を司る。肝細胞は、種々な化学物質による酵素誘導により、一連の特異性のあるチトクローム P450イソ酵素 (CYP 系) を形成する⁵⁾。遺伝的に差はあるが (多型性)、特異的酵素は容易に誘導され、非常に高い活性をもって物質を分解する。例えば、第一相の酵素であるチトクローム P450IA1および IA2は、多環炭化水素化合物のような多数の生体異物を分解する^{6,7)}。これら酵素の働きにより、化学物質はさらに毒性の高い産物になるわけであるが、正常ではそれら物質は第二相酵素に手渡され分解される。それらの分解産物や細胞毒性物質に、肝臓ではグルタチオン、酢酸、システイン、硫黄化合物、グリシンおよびグルクロン酸のような小さな分子の水溶性物質を添加して、肝臓や腎臓から排出しやすい水溶性物質とする。この第二相の酵素に、グルタチオン-S-転移酵素 (GSTs) や N-アセチル転移酵素 (NATs) を上げることが出来る。

現在のような化学物質汚染環境では、グルタチオン関連酵素に特に重要な意義がある^{8,9)}。それらの酵素は環境毒物の代謝産物による引き起こされる非常に反応性の高い遊離基をグルタチオンの酸化と引き換えに毒性を弱める。グルタチオン-S-転移酵素のタンパク合成が減少したり、欠損したりすると、代謝産物が溜まってしまう。すなわち、遺伝的に一つ、または複数のグルタチオン-S-転移酵素が欠損したり、活性が低下している人は、生体異物が入ってくると、多臓器疾患の発症や、免疫力の低下をきたす傾向を示す¹⁰⁾。このような患者では、第一相の酵素系はしばしば活性化しているが、それで生じる代謝産物が次の段階でうまく代謝されていかない可能性がある。結果として、有害物質が蓄積して臓器に負担を掛けることとなる。

今回の研究では、慢性疲労症候群または多種類化学物質過敏症患者40名について、有害物質の負荷状態と遺伝的な解毒機構との関係を先ず研究した。

II. 患者および研究対象項目

患者：ドイツ全国から、支援団体や環境問題の研究者から紹介されてきた40名の患者を対象とした。20名の女性と20名の男性である。年齢は27歳から59歳にわたっている。患者の症状、現在の環境負荷状況の問診、一般診察、臨床検査を行った。これら患者は次の3群に分けた。

A群 殺虫剤発症群

平均年齢は42.8歳。8名が女性、6名が男性であった。末梢血液や尿から、殺虫剤が高い濃度で検出された。ガスマスで11名の尿中から、殺菌剤ペンタクロールフェノール (PCP) 50 μ g/l から0.5mg/l が検出され、特に1名の農業従事者では12mg/l と対照値 (<25 μ g/l) の約500倍に達していた。殺虫剤ヘキサクロロヘキサンは EDTA 採血をキャピラリーカラムで、 α 、 β 、 γ に分別し、5例に γ -ヘキサクロロヘキサン (HCH、リンデン) が0.4~1.2 μ g/l の値が示された。さらに3例に PCB0.8~1.6 μ g/l を検出し、1例には高速液クロで殺鼠剤に使用されているクマリン誘導体が検出された。2名の農業従事者と1名の花屋の例は、職業的な暴露からと思われた。その他の職業では、4名の家庭主婦、1名の保険業者、2名の事務員と銀行員が含まれており、4名が身体障害のために受診時には失職していた。PCP および HCH 汚染患者の多くは、室内空気の実験を行い、居住環境負荷が明らかになった。本群患者の症状には、慢性疲労とともに、神経系の障害、持続性の頭痛、視力障害、平衡感覚の障害、めまい、筋力低下が認められた。

B群 重金属発症群

平均年齢は37.6歳であった。14名 (6名の女性と8名の男性) で重金属水銀が検出された。それは多分アマルガムから来たものと思われた。水銀は EDTA 採血血液と唾液から、原子分光光度計で検出した。

血液は11~68 μ g/l、唾液からは4~13 μ g/l であった。5名については、補足的に歯の金属に対する感受性を調べるために ELISA テストを行った。金属工業従事者の一人は血清アルミニウム濃度が101 μ g/l あり、危険値であった。

患者はしばしば口内炎を発症し、さらに歯周炎、自律神経障害 (例えば過敏性胃腸症状)、そしてハウスダスト、栄養剤、花粉に対するアレルギーのような免疫疾患へと発展する傾向があった。

C群 毒物発症歴が明らかでない群

平均年齢は51歳であった。11名の患者 (6名の女性と5名の男性) は環境汚染物質による暴露歴はなく、また臨床検査でも負荷物質が証明されなかった。これらの患者では、関節痛、頭痛、自律神経失調を伴った再発性のウイルスや細菌感染が認められる傾向があった。

酵素と遺伝子解析：地域のホームドクターと協力して、採血した EDTA 加全血は、ミュンヘンの中央検査室へ24時間以内に送られた。第一相酵素の CYP1A2と CYP1A6を、Detox-Test (カフェインクリアラン

ステスト) による酵素法で測定した^{11,12)}。第二相酵素としては、GST- α 、GST- μ 、GST- π 、GST- θ 量をイムノアッセイで測定した^{13,15)}。さらに第二相酵素の、GST- α 、GST- μ 、GST- π 、GST- θ の遺伝子シーケンスを調べた。さらに末梢血からの DNA を取得して、酵素活性や解毒速度に影響を持つ多形性を PCR や制限酵素によるフラグメントの多型性^{16~19)} や DNA シーケンス (310, Applied Biosystems, Weiterstadt) を調べた。

Ⅲ. 結果

遺伝子テスト: 第二相の解毒系の遺伝子解析は、患者群によって、酵素の多型性に明らかな差が認められた。

A群の殺虫剤発症群では、グルタチオン-S-転移酵素 π に多型性 (GSTP1*B と *C) が71%という高頻度で認められた。健常ヨーロッパ人では、B-Allele (対立遺伝子) は28%である。C-Allele は中部ヨーロッパ住民には極めて稀である²⁰⁾。

B群の重金属負荷群の患者では、N-アセチル転移酵素-2 (アセチル化が遅い) が87%に、グルタチオン-S-転移酵素 μ (GSTM1-0-型) が67%に、グルタチオン-S-転移酵素 θ (GSTT1-0-型) が20%に機能的に重大なミューテーションが認められた。グルタチオン-S-転移酵素 π (GSTP1) の多型性の割合は、中部ヨーロッパ正常人のそれとまったく一致した分布を示していた。

C群の有害物質歴の明らかでない患者では、第二相の分解酵素の多型性分布で、中部ヨーロッパの住民の正常群とまったく一致した分布を示していた。すなわちアセチル化の遅い酵素は55%に (中部ヨーロッパの住民の正常群では平均57%)、グルタチオン-S-転移酵素 μ (GSTM1-0-型) が45%に (中部ヨーロッパの住民の正常群では平均49%)、グルタチオン-S-転移酵素 θ (GSTT1-0-型) が9%に (中部ヨーロッパの住民の正常群では平均5%)、そしてグルタチオン-S-転移酵素 π (GSTP1) B*-と C*-型が18% (中部ヨーロッパの住民の正常群では平均28%) であった。

酵素テスト: 第一相酵素 CYP1A2のタンパク量測定では、C群の2名を除いて、平均して高値が認められ、酸化的ストレス状態にあることが証明された。一方すべての群を通して、患者の83%に第一相酵素 CYP1B1が0.16SEM 以下と低下を示していた。(表1. 3参照)

患者の46%には第二相解毒酵素の GST- α のタンパク量の低下が認められた。2名の患者についてのみ、GST- α 量の高値が認められた。第二相酵素 GST- μ のタンパク量は17名に0.2U/ml 以下の低値が認められ、0/0型の遺伝子の deletion (染色体の欠失) を示唆しており、また実際に検査出来た18例 (45%) にそれを裏付けるような遺伝子の deletion が認められた。

GST- θ -タンパクの検査と遺伝子テストの結果と比較したが、同様によい一致が認められた。さらに GST- θ -0型 (0/0allele) を有していた4名では、タンパク量は0.3U/ml 以下であった。結局患者の75%にタンパク量1.6ng/ml 以下という低下傾向が認められた。60%の患者で、GST- π タンパク量の増加が証明された。ただ、2例 (5%) に低下が認められた。これらの結果は表1-3に示した。

Ⅳ. 考察

化学物質負荷により発症した化学物質過敏症および慢性疲労症候群患者40名について遺伝的解毒機構を調べた。結果は症例の95%に第一相解毒酵素活性の亢進が認められ、これは生体異物、および薬剤による誘導か、炎症によることを意味していた。第二相酵素 GST- α 、GST- μ および GST- θ のタンパク分析では、多くの例で解毒の欠損が認められた。GST- μ で0.2U/ml 以下、GSTT1で0.3ng/ml 以下では、遺伝子テストで多型性の対応する部位の欠失が認められた。他の例では、グルタチオン、またはその前段階物質であるシステインの欠乏が酵素機能の減少に先行していた。末梢血の細胞内グルタチオン測定により、

表1 A群 — 殺虫剤発症群

患者	酵素テスト						遺伝子テスト				
	CYP1A2	CYP2D6	GSTA1	GSTM1	GSTP1	GSTT1	GSTM1	GSTP1	GSTT1	NAT2	
対象者	3.58-4.28 SEM	0.16-0.2 SEM	2.1-12.5 ng/ml	0.65-1.3 U/ml	101-225 ng/ml	0.65-1.3 ng/ml	正常	正常 解毒機能	正常	迅速 アセチル化	
1642	6.8	0.11	1.3	0.67	353	0.5	正常	減少 解毒機能	正常	遅鈍 アセチル化	
1665	4.5	0.17	15.1	0.19	313	1.2	酸素欠損	正常 解毒機能	正常	迅速 アセチル化	
1720	n.d.	n.d.	1.1	0.24	98	0.9	正常	減少 解毒機能	正常	遅鈍 アセチル化	
1629	8.8	0.09	2.6	0.27	246	0.3	正常	減少 解毒機能	減少	迅速 アセチル化	
1721	n.d.	n.d.	1.76	0.72	115	0.19	正常	減少 解毒機能	正常	迅速 アセチル化	
1632	5.5	0.14	2.2	0.62	177	0.5	正常	減少 解毒機能	正常	遅鈍 アセチル化	
1642	8.0	0.1	12.6	0.97	292	2.1	正常	正常 解毒機能	正常	迅速 アセチル化	
1723	12.1	0.5	n.d.	0.12	n.d.	n.d.	酸素欠損	正常 解毒機能	正常	遅鈍 アセチル化	
1671	n.d.	n.d.	0.8	0.29	240	0.2	酸素欠損	減少 解毒機能	正常	遅鈍 アセチル化	
1639	4.4	0.18	2.3	1.01	291	0.8	正常	減少 解毒機能	正常	遅鈍 アセチル化	
1529	5.4	0.15	n.d.	1.83	213	1.6	正常	正常 解毒機能	正常	遅鈍 アセチル化	
1667	n.d.	n.d.	1.4	0.2	302	0.5	酸素欠損	減少 解毒機能	正常	遅鈍 アセチル化	
1668	21.7	0.04	1.9	0.4	369	0.9	正常	強度減少 解毒機能	正常	迅速 アセチル化	
1626	6.8	0.11	1.5	0.38	272	0.7	正常	減少 解毒機能	正常	迅速 アセチル化	

表2 B群 — 重金属発症群

患者	酵素テスト						遺伝子テスト				
	CYP1A2	CYP2D6	GSTA1	GSTM1	GSTP1	GSTT1	GSTM1	GSTP1	GSTT1	NAT2	
対象者	3.58-4.28 SEM	0.16-0.2 SEM	2.1-12.5 ng/ml	0.65-1.3 U/ml	101-225 ng/ml	1.6-4.2 ng/ml	正常	正常 解毒機能	正常	迅速 アセチル化	
1647	14.9	0.06	1.9	0.63	264	1.5	正常	正常 解毒機能	正常	遅鈍 アセチル化	
1664	5.4	0.14	2.9	0.19	260	1.3	酸素欠損	正常 解毒機能	正常	遅鈍 アセチル化	
1644	n.d.	n.d.	5.2	0.16	156	0.19	酸素欠損	正常 解毒機能	正常	遅鈍 アセチル化	
1651	n.d.	n.d.	2.5	0.2	327	0.3	酸素欠損	減少 解毒機能	正常	遅鈍 アセチル化	
1633	6.34	0.12	10.3	0.17	241	0.2	酸素欠損	正常 解毒機能	減少	迅速 アセチル化	
1634	6.28	0.11	1.6	0.95	267	0.7	正常	減少 解毒機能	正常	迅速 アセチル化	
1648	7.9	0.1	2.6	0.9	236	0.9	正常	正常 解毒機能	正常	遅鈍 アセチル化	
1653	7.1	0.11	2.2	0.13	289	0.5	酸素欠損	正常 解毒機能	正常	遅鈍 アセチル化	
1672	n.d.	n.d.	1.3	0.2	264	1.4	酸素欠損	正常 解毒機能	正常	遅鈍 アセチル化	
1628	6.25	0.12	1.6	0.65	168	0.2	正常	減少 解毒機能	減少	遅鈍 アセチル化	
1645	9.2	0.09	3.0	1.0	301	0.5	正常	減少 解毒機能	正常	遅鈍 アセチル化	
1594	n.d.	n.d.	0.9	0.14	56	1.6	酸素欠損	正常 解毒機能	正常	遅鈍 アセチル化	
1670	5.5	0.14	0.4	0.15	310	1.6	酸素欠損	減少 解毒機能	正常	遅鈍 アセチル化	
1631	11	0.08	0.7	0.12	248	0.7	酸素欠損	正常 解毒機能	正常	遅鈍 アセチル化	
1627	7.9	0.1	1.8	0.16	226	0.5	酸素欠損	正常 解毒機能	正常	遅鈍 アセチル化	

表3 C群 — 毒物発症歴が明らかでない群

患者	酵素テスト						遺伝子テスト			
	CYP1A2	CYP2D6	GSTA1	GSTM1	GSTP1	GSTT1	GSTM1	GSTP1	GSTT1	NAT2
対象者	3.58-4.28 SEM	0.16-0.2 SEM	2.1-12.5 ng/ml	0.65-1.3 ng/ml	101-225 ng/ml	1.6-4.2 ng/ml	正常	正常 解毒機能	正常	迅速 アセチル化
1666	3.9	0.18	8.8	0.65	186	0.8	正常	減少 解毒機能	正常	迅速 アセチル化
1646	6.44	0.12	1.5	0.17	247	0.5	酸素欠損	正常 解毒機能	正常	遅鈍 アセチル化
1652	6.5	0.12	11.7	0.7	272	0.19	正常	正常 解毒機能	減少	遅鈍 アセチル化
1440	4.2	0.14	1.6	0.1	221	4.0	酸素欠損	正常 解毒機能	正常	迅速 アセチル化
1730	n. d.	n. d.	4.36	0.94	166	3.0	正常	正常 解毒機能	正常	遅鈍 アセチル化
1649	8	0.1	2.3	n. d.	279	0.6	正常	減少 解毒機能	正常	迅速 アセチル化
1499	n. d.	n. d.	2.6	0.04	110	4.1	酸素欠損	正常 解毒機能	正常	迅速 アセチル化
1498	6.5	0.2	11.3	0.12	226	1.7	酸素欠損	正常 解毒機能	正常	遅鈍 アセチル化
1650	12.9	0.07	7.2	1.1	256	0.4	正常	正常 解毒機能	正常	遅鈍 アセチル化
1728	6.2	0.3	13.8	0.02	211	3.8	酸素欠損	正常 解毒機能	正常	迅速 アセチル化
1712	3.2	0.19	12.3	0.34	199	0.8	正常	正常 解毒機能	正常	遅鈍 アセチル化

グルタチオンの欠乏が GST- μ 活性低下を伴った5例に認められた。

本研究対象患者の遺伝子分析の結果は、第二相酵素の GSTM1 (48%) と GSTT1 (10%) では、正常人と似た分析を示していた。一方、GSTP1と NAT2酵素の多型性は、それぞれ42% (中部ヨーロッパでは28%)、および65% (中部ヨーロッパでは57%) の頻度で認められた。個々の環境負荷因子を考慮しても、重要な結果と言える。

殺虫剤発症のA群患者では、自然遺伝子型 (GSTP1*A) も認められるが、14例中10例 (71%) という高率で GSTP1*B という塩基配列で A313→G、アミノ酸配列では Ile105→Val となる変異が認められた。1例ではあるが、塩基配列で C341→T という、アミノ酸配列では Ala114→Val となる (GSTP1*C) 結果が得られた。試験管内の実験では、多型性 *B、*C は酵素の活性センターに関係した変異を起こすことが知られている。特にアミノ酸配列位置105は GSTP1の基質特異性に重要な役割を果たしている²¹⁾。一方、多型性 *C は酵素の半減期が短縮することが知られている²²⁾。

多型性 *B、*C を持っている人は、ベンゾピレンのような多環式の炭化水素やエポキシのような中間代謝産物の GSTP1による解毒能力が低下していると言える。また GSTP1により、殺虫剤が解毒されることが知られてきた²³⁾。この GSTP1、すなわちグルタチオン-S-転移酵素は脳内に、また脳血液関門に存在し、神経毒の解毒を行う重要な酵素である¹⁹⁾。

パーキンソン病患者の研究結果が示しているように、殺虫剤負荷と多型性 GSTP1*B、または *C を有する個体は、自然型の GSTP1解毒機構を有する個体よりも発病頻度が増加する。そのために、多型性 GSTP1*B または *C を有する患者は神経毒に対して感受性が高く、神経疾患発症の危険性が高いこととなる¹⁹⁾。われわれの患者でも、片頭痛、視力障害、平衡障害、めまい、筋力低下や麻痺のような神経症状が出現している。多型性 GSTP1の頻度と各種症状の出現との間にはこのような関係があるように思われる。

重金属負荷B群では、66% (10/15) にグルタチオン-S-転移酵素 μ 欠損 (GSTM1遺伝型0/0) が認められた。さらに症例の87% (13/15) にN-アセチルトランスフェラーゼ遺伝子の重大なミューテーションが認められ、これはアセチル化が遅鈍であることを示している。

今日、重金属負荷とグルタチオン代謝が非常に緊密な関係にあることが知られている。さらにアマルガ

ム充填物からの水銀については詳細な研究が進められてきた。アマルガムから電流が生じて発生する2価水銀 (Hg^{2+}) は食物と一緒に消化管に到達する。一部の水銀は腸管内の細菌によりメチル水銀化される²⁴⁾。これは多分無機水銀よりも容易に吸収されるであろう。血流に乗ったメチル水銀は脳血液関門や胎盤を通過する。肝臓では Hg^{2+} は Na-K-ATPase キャリアーに取り込まれる²⁵⁾。肝細胞に取り込まれた Hg^{2+} はすばやく遊離 GSH と結合して、Hg-GSH を形成する。Hg-GSH は他の GSH 結合物と同様に、排出ポンプで細胞外へ放り出される。そして水溶性の GSH 結合物は通常腎臓から迅速に排出される。最近知られたことであるが、ここで多種類薬物耐性タンパク (multi-drug-resistant-proteins MDR と略) が決定的な役割を果たす²⁶⁾。

一部の細胞内 Hg-GSH 結合物は核膜の小孔を通過して核に到達し、特定の DNA 部分 (メタロチオネイン感受性エレメント) に結合して、メタロチオネインとの結合が誘導される²⁵⁾。高い核親和性によって、新しく合成されたメタロチオネインは金属とキレート化合物を形成する。メタロチオネインはこのように実際に水銀や他の重金属、フリーラジカルの解毒に寄与する。メタロチオネインの核親和性は還元型グルタチオン (GSH) によって保たれている。メタロチオネインの十分な機能的代謝の前提には、GSH またはその前駆物質である L-システインの十分なデポ (蓄積) が必要となる。慢性的な有害物質負荷のような酸化ストレス下では、このグルタチオンデポが消費し尽くされてしまう。グルタチオンの収支の概要を図1に示した。

このように、重金属負荷患者群で第一相酵素活性が高くなっていたことは、細胞内グルタチオンの欠乏と、それに伴う中間代謝産物と重金属の蓄積を顧慮に入れるべきである。重金属群での高いアレルギー傾向と、免疫系細胞への水銀の蓄積との間の関係は、この背景によるものと思われる^{29~39)}。

毒物発症歴が明らかでないC群の第二相酵素の遺伝子分析では、一般中部ヨーロッパ人と同様の遺伝子

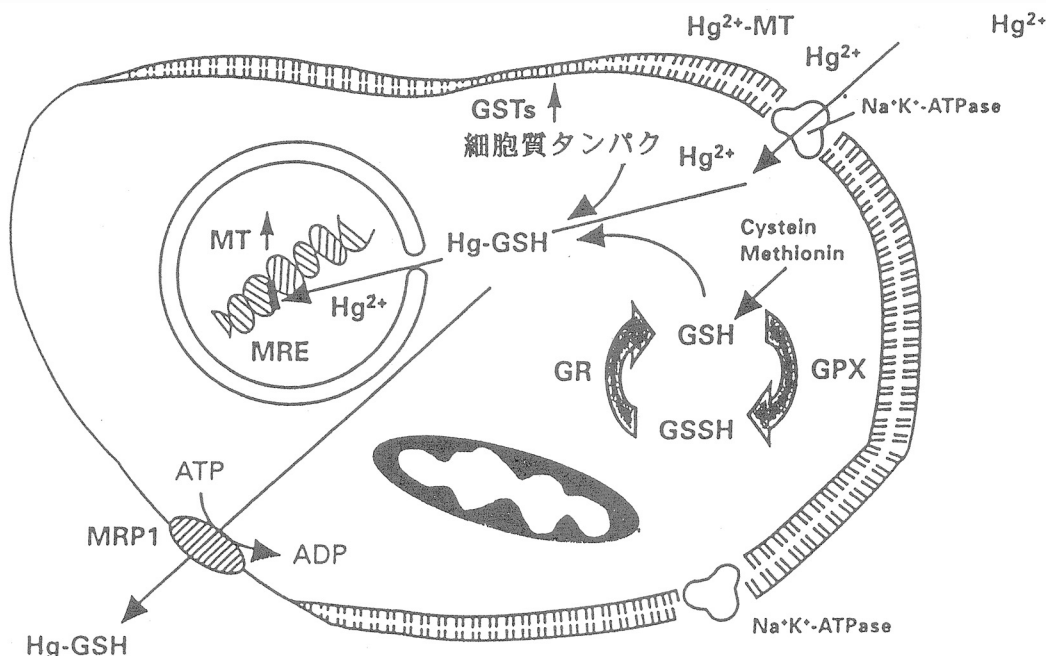


図1 水銀解毒とグルタチオンの関係のまとめ

ADP; アデノシン二リン酸 ATP; アデノシン三リン酸 GPX; グルタチオン過酸化酵素
GR; グルタチオン還元酵素 GST; グルタチオン-S-転移酵素 GSH; 還元型グルタチオン
GSSG; 酸化型グルタチオン Hg; 水銀 MT; メタロチオネイン
MRE; メタロチオネイン感受性で結合しやすい部位

多型性分布を示した²⁰⁾。

今回の対象のすべての患者に、第一相酵素 CYP1A2の濃度上昇が認められた。これは炎症反応でも出現するように、患者の体が酸化ストレス状態にあることを示していた。今回の患者達は、2名の例外を除き、再発性の感染性疾患に罹患していた。1名はさらに検査を進めて、劇症型の EB ウイルス感染症であることが判明した。またサイトカイン放出テストで、免疫的基準値が高くなっており、それは慢性のウイルス感染症のように、免疫系がすでに活性化していることを示していた。

多種類化学物質過敏症や慢性疲労症候群の個々の患者について、その発症から、症状と同様に精密に区分し、他の疾患を除外し、そして最終的に原因が確定される。症状と有害物質暴露歴の詳細な問診は、診断をより確実なものとするであろう。また、免疫の抑制や、自己免疫疾患を含めた先天性、および後天性の免疫系の障害についても顧慮する必要がある。さらに、EB ウイルス³²⁾、CM ウイルス³³⁾、ヘルペスウイルス³⁴⁾の活動型の感染症についても更に検索する必要がある。それらは体内に潜在していることもある。慢性感染のマイコプラズマ^{35,36)}、慢性化したカンジダ症が本症の原因として存在していないかも調べる必要がある。

今回の検討は小人数に関してではあるが、個々人について、遺伝子テストを含めた第一相、および第二相の解毒経路の解析が、負荷有害物質の解明とともに、明らかに重要であると考えられた。おそらく将来は、個々人の解毒能力の研究を通して、疾病発症の有力な危険因子が知られることになるであろう。また、有害物質により誘発される多種類化学物質過敏症や慢性疲労症候群の発症は、早期検診により予防できるようになるであろう。

文献

- 1) Kuklinski B: Glutathione-Transferase und Krankheit. Zeitschrift für Umweltmedizin 7: 39-45, 1999
- 2) Seidegard J, Vorachek WR, Pero RW, Pearson WR: Hereditary differences in the expression of the human glutathione transferase active on trans-stilbene oxide are due to a gene deletion. Proc Natl Acad Sci USA 85: 7293-7297, 1988
- 3) Perera FP: Environment and cancer : who are susceptible? Science 278: 1068-1073, 1997
- 4) Spatzenegger M, Jaeger W: Clinical importance of hepatic cytochrome P450 in drug metabolism. Drug Metab Rev 27: 397-417, 1995
- 5) Vessey DA, Hu J, Kelley M: Interaction of salicylate and ibuprofen with the carboxylic acid: CoA ligases from bovine liver mitochondria. J Biochem Toxicol 11: 73-78, 1996
- 6) Sachse C, Brockmoller J, Bauer S, Roots I: Functional significance of a C→A polymorphism in intron 1 of the cytochrome P450 CYP1A2 gene tested with caffeine. Br J Clin Pharmacol 47: 445-449, 1999
- 7) Nakajima M, Yokoi T, Mizutani M, Kinoshita M, Funayama M, Kamataki T: Genetic polymorphism in the 5'-flanking region of human CYP1A2 gene: effect of the CYP1A2 inducibility in humans. J Biochem (Tokyo) 125: 803-808, 1999
- 8) Mannervik B, Alin P, Guthenberg C, Jensson H, Tahir MK, Warholm M, Jornvall H: Identification of three classes of cytosolic glutathione transferase common to several mammalian species: correlation between structural data and enzymatic properties. Proc Natl Acad Sci USA 82: 7202-7206, 1985
- 9) Mannervik B, Danielson UH: Glutathione transferase-structure and catalytic activity. CRC Crit Rev Biochem 23: 283-337, 1988
- 10) Davies MH, Elias E, Acharya S, Cotton W, Faulder GC, Fryer AA, Strange RC: GSTM1 null

- polymorphism at the glutathion-S-transferase M1 locus: phenotype and genotype studies in patients with primary biliary cirrhosis. *Gut* 34: 549-553, 1993
- 11) Renner E, Wietholt H, Huguenin P, Arnaud MJ, Presig R: Caffeine: a model compound for measuring liver function. *Hepatology* 4: 38-46, 1984
 - 12) Jost G, Wahllander A, von Mandach U, Presig R: Overnight salivary caffeine clearance: a liver function test suitable for routine use. *Hepatology* 7: 338-344, 1987
 - 13) Kodeara Y, Isobe K, Yamauchi M, Kondo K, Akiyama S, Ito K, Nakashima I, Takagi H: Expression of glutathione-S-transferases α and π in gastric cancer: a correlation with cisplatin resistance. *Cancer Chemother Pharmacol* 34: 203-208, 1994
 - 14) Szarka CE, Pfeiffer GR, Hum ST, Everley LC, Balshem AM, Moore DF, Litwin S, Goosenberg EB, Frucht H, Engstrom PF: Glutathione-transferase activity and glutathion-S-transferase μ expression in subjects with risk for colorectal cancer. *Cancer Res* 55: 2789-1793, 1995
 - 15) Setiawan VW, Zahng ZF, Yu GP, Li YL, Lu ML, Tsai CJ, Cordova D, Wang MR, Guo CH, Yu SZ, Kurtz RC: GSTT1 and GSTM1 null genotypes and the risk of gastric cancer: a case control study in a Chinese population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 9: 73-80, 2000
 - 16) Cascorbi I, Drakouris N, Brockmoller J, Mauer A, Sperling K, Roots I: Arylamine N-acetyltransferase (NAT2) mutations and their allelic linkage in unrelated Caucasian individuals: correlation with phenotypic activity. *Am J Hum Genet* 57: 581-592, 1995
 - 17) Fryer AA, Zhao L, Alldersea J, Pearson WR, Strange RC: Use of site-directed mutagenesis of allele-specific PCR primers to identify the GSTM1 A, GSTM1 B, GSTM1 A, B and GSTM1 null polymorphisms at the glutathione-S-transferase, GSTM1 locus. *Biochem J* 295: 313-315, 1993
 - 18) Kempkes M, Wiebel FA, Golka K, Heitmann P, Bolt HM: Comparative genotyping and phenotyping of glutathione-S-transferase GSTT1. *Arch Toxicol* 70: 306-309, 1996
 - 19) Menegon A, Board PG, Blackburn AC, Mellick GD, Le Couteur DG: Parkinson's disease, pesticides, and glutathione transferase polymorphisms (see comments) *Lancet* 352: 1344-1346, 1998
 - 20) Wormhoudt LW, Commandeur JN, Vermeulen NP: Genetic polymorphisms of human N-acetyltransferase, cytochrome P450, glutathione-S-transferase, and epoxide hydrolase enzymes: relevance to xenobiotic metabolism and toxicity. *Crit Rev Toxicol* 29: 59-124, 1999
 - 21) Hu X, Xia H, Srivastava SK, Herzog C, Awasthi YC, Ji X, Zimnak P, Singh SV: Activity of four allelic forms of glutathione-S-transferase hGSTP1-1 for diol epoxides of polycyclic aromatic hydrocarbons. *Biochem Biophys Res Commun* 238: 397-402, 1997
 - 22) Zimniak P, Nanduri B, Pikula S, Bandorowicz-Pikula J, Singha SSI, Srivastava SK, Awasthi YC: Naturally occurring human glutathione-S-transferase GSTP1-1 isoforms with isoleucine and valine in position 104 differ enzymatic properties. *Eur J Biochem* 224: 893-899, 1994
 - 23) di Ilio C, Sacchetta P, Angelucci S, Bucciarelli T, Pennelli A, Mazzetti AP, Lo BM, Aceto A: Interaction of glutathione transferase P1-1 with captan and captafol. *Biochem Pharmacol* 52: 43-48, 1996
 - 24) Barkay T, Gillman M, Turner RR: Effects of dissolved organic carbon and salinity on bioavailability of mercury. *Appl Environ Microbiol* 63: 4267-4271, 1997
 - 25) Bhattacharya S, Bose S, Mukhopadhyay B, Sarkar D, Das D, Bandyopadhyay J, Bose R, Majumdar C, Mandal S, Sen S: Specific binding of inorganic mercury to Na(+)-K(+)-ATPase in

- rat liver plasma membrane and signal transduction. *Biometals* 10: 157-162, 1997
- 26) Keppler D: Export pumps for glutathione S-conjugates. *Free Radic Biol Med* 27: 985-991, 1999
 - 27) Ryan JA, Hightower LE: Stress proteins as molecular biomarkers for environmental toxicology, *EXS* 77: 411-424, 1996
 - 28) Dieter HH: Essential biochemical aspects and toxicology of copper. *Oeffentl Gesundheitswes* 51: 222-227, 1989
 - 29) Pollard KM, Hultman P: Effects of mercury on the immune system. *Met Ions Biol Syst* 34: 421-440, 1997
 - 30) Crinnion WJ: Environmental medicine, part three: long term effects of chronic low-dose mercury exposure. *Altern Med Rev* 5: 209-223, 2000
 - 31) Moszczynski P: Immunological disorders in men exposed to metallic mercury vapour. A review, *Cent Eur J Public Health* 7: 10-14, 1999
 - 32) Schwarzmann F, von Baehr R, Jager M, Prang N, Bohm S, Reischi U, Wolf H, Bieger WP: A case of severe chronic active infection with Epstein-Barr virus: immunologic deficiencies associated with a lytic virus strain. *Clin Infec Dis* 29: 626-631, 1999
 - 33) Wallence HL Natelson B, Gause W, Hay J: Human herpesviruss in chronic fatigue syndrome. *Clin Diag Lab Immunol* 6: 216-223, 1999
 - 34) Cater RE: Chronic intestinal candidiasis as a possible etiological factor in chronic fatigue syndrome. *Med Hypogheses* 44: 507-515, 1995
 - 35) Choppa PC, Vojdani A, Tagle C, Andrin R, Magtoto L: Multiple PCR for the detection of *Mycoplasma fermentans*, *M. hominis* and *M. penetrans* in cell cultures and blood samples of patients with chronic fatigue syndrome. *Mol Cell Probes* 12: 301-308, 1998
 - 36) Nasralla M, Haier J, Nicolson GL: Multiple mycoplasmal infections detected in blood of patients with chronic fatigue syndrome and/or fibromyaglia syndrome. *Eur J Cli Microbiol Infec Dis* 18: 859-865, 1999
 - 37) Perrera FP: Molecular epidemiology on the path to prevention? *J Natl Cancer Inst* 92: 602-612, 2000

翻訳責任者

石川 哲・宮田幹夫・坂部 貢

(北里研究所病院臨床環境医学センター)

訳者注

化学物質過敏症は慢性疲労症候群、線維筋痛症と類似疾患であり、それについての個々人の解毒能力体質から迫った素晴らしい論文である。また多種類化学物質過敏症が単一疾患ではなく、種々な因子の組み合わせの複数の疾患であることをも示唆している。今回の患者の群分けには、日本と異なりホルムアルデヒド群がないが、これはドイツにおいてはホルムアルデヒドはむしろ過去の問題で、現在はピレスロイドの方が重要な問題となっている環境先進国のためである。いずれにしても殺虫剤と重金属は主要な健康障害汚染物質である。

グルタチオン-S-転移酵素は疎水性の化学物質と容易に結合して、グルタチオンとの反応を触媒する。

生体異物の蓄積が第一段階で起き、それから過敏性が生じてくるとするこれまでの考え方を肯定している論文である。この様な解毒の遅延による解毒中間代謝産物の体内残留が、引き続いてなぜ過敏反応を引き起こすかの次の問題提出への大きな基礎固めとなっている。多種類化学物質過敏症を機能的な疾患として捉えると共に、疾患予備軍としての立場、アレルギー性疾患との関係、またさらに将来「すべての疾患は環境因子と体質との関わりから生じる」とする大命題を提出している。

なお表の一部に誤記があるが、本質的に内容は同じである。