

地方会・研究会記録

第 18 回産業神経・行動学研究会*

<一般口演>

1. スチレン曝露における神経毒性と代謝酵素の遺伝子多型との関連

馬 明月, 岸 玲子, 西條泰明, 佐田文宏, 貢 英彦,
笠井世津子, 片倉洋子, 河合俊夫

(北大・院・医予防医学講座公衆衛生学分野)

【目的】スチレンは神経組織に親和性があるためスチレン曝露における神経障害が数多く研究された。スチレンを代謝する酵素をコードする遺伝子の多くに機能変化を伴う多型 (SNP) が存在することが知られる。本研究ではスチレン代謝に関する酵素の遺伝子多型と労働者の尿中代謝物及び神経機能との間の関連について検討する。

【対象と方法】繊維ガラス強化プラスチック (FRP) ボート製造工場に従事した 73 名男性労働者に生物学的モニタリングによるスチレン気中曝露測定, 終業時採尿と採血を行った。自記式調査票で年齢, 教育歴, 有機溶剤曝露作業歴, ライフスタイルなどを調査し, 言語 (田中 A 式より), 数字符号対応, 数唱問題 (WAIS より), 積木デザイン, ベントン記銘力テスト (NES), サンタアナ, 単純反応時間 (NES) などの神経行動テストを行った。PCR 法でスチレン代謝する CYP2E1, EPHX1, GSTM1, GSTT1, GSTP1 の遺伝子多型を分析した。

【結果】喫煙習慣の有無と CYP2E1 の遺伝子多型の間に交互作用が存在した ($p < 0.05$)。非喫煙者では, c1/c2 型 (代謝高活性) は c1/c1 (代謝低活性) より尿中 MA, PGA, MA+PGA 濃度が有意高かったが, 喫煙者では差を認めなかった。第 1 相の CYP2E1 の c1/c2 型 (スチレンオキシド生成の速い多型) では c1/c1 (遅い多型) より単純反応時間が有意に遅延した (右手 $p < 0.1$, 左手 $p < 0.05$)。解毒酵素の GSTM1 の Positive 型は Null 型よりサンタアナテストの成績が低下した (右手 $p < 0.05$, 左手 $p < 0.05$)。CYP2E1 と EPHX1 の組合せにより, 中間代謝物 (Styrene oxide) を生成・代謝しやすい遺伝子型 (CYP2E1 の c1/c2 型と EPHX1 の中低 activity 型) の群に比べ, 生成・代謝しにくい遺伝子型 (他の型) の群では単純反応時間が有意に遅延した (右手 $p < 0.1$, 左手 $p < 0.05$)。【考察】有機溶剤による神経機能の障害は曝露レベル・期間と関連している。本研

究の対象者では, 平均累積曝露指数 (CEI) は 3 年以上で, 数字符号対応で差がみられた今後, より数多くの標本で, 曝露レベル, 期間などを考慮に入れた上で, 感受性素因による影響の違いを検討する必要がある。

2. 中国鉱山労働者における水銀蒸気の神経運動機能に及ぼす影響

岩田豊人¹, 坂本峰至², 馮 新斌³, 吉田 稔⁴,
劉 曉潔², 嶽石美和子¹, 村田勝敬¹

(¹秋田大・医, ²国立水俣病総合研究センター,
³中国科学院・地球化学研, ⁴八戸大・人間健康学部)

手のふるえは水銀蒸気リスク評価に用いられている。水銀蒸気の職業性曝露が神経運動機能に及ぼす影響を検討するために, 鉱山労働者 27 名 (曝露群) と曝露のない対照群 52 名において手のふるえと身体動揺を測定した。検査当日採取したスポット尿総水銀の幾何平均 (レンジ) は曝露群で 228 (22.6-4577) $\mu\text{g/g Cre}$, 対照群で 2.6 (1.0-17.4) $\mu\text{g/g Cre}$ であった。曝露群の手のふるえ強度とその 1-6, 10-14 Hz 成分は対照群より有意に大きかった ($p < 0.05$) が, 曝露群内で尿総水銀と有意な関連は認められなかった ($p > 0.05$)。一方身体動揺指標はいずれも二群間で有意な差は認められなかった ($p > 0.05$) が開眼時左右方向の動揺は重回帰分析で尿総水銀と有意な正の関連を有した ($p < 0.05$)。身体動揺は, 手のふるえより影響が出にくいかもしれないが, 水銀蒸気曝露の影響を受ける可能性が示された。

3. 睡眠潜時と瞳孔径変動で測定される日中の眠気

山本敬子¹, 塩見利明², 有田亜紀², 伊藤朝雄²,
堀 礼子¹, 赤松康弘¹, 小林章雄¹

(¹愛知医大・医, ²愛知医科大学病院睡眠医療センター)

瞳孔径が不安定に口径を変える速度を定量化したものを, Pupillary Unrest Index (PUI) という。今回は PUI を利用して, 眠気の測定を行えるかどうかを検証する。被験者は, 愛知医科大学病院睡眠医療センターを受診した 48 名の患者 (男性 38 名, 女性 10 名, 平均年齢 41.5 \pm 14.5 歳, 身長 167.8 \pm 8.4 cm, 体重 71.8 \pm 17.7 kg, BMI 25.4 \pm 5.4)。瞳孔径測定には, AMTech 社製の F2D を使用した。測定場所は病院内にある暗室内で, 座位にて 11 分間連続測定し, エップワース睡眠尺度及び Two Nap Sleep Test (TNST) による睡眠潜時との関係を Pearson の相関係数で検討した。エップワース眠気尺度と PUI は有意ではなかったが, 正相関が見られた ($r = 0.20$, $p = 0.16$)。睡眠潜時と PUI との間には逆相関が見られた ($r = -0.31$, $p < 0.02$)。

*日 時:平成 18 年 11 月 18 日 (土)

会 場:鶴友会館 (名古屋大学医学部)

世話人:横山和仁 (三重大学)

4. 産業現場におけるセルフケア

— 自律訓練法の位置づけ —

○齊藤政彦¹, 石川浩二²
(¹大同特殊鋼, ²三菱重工)

産業医 674 名に、郵送によるアンケート調査を実施し、産業現場におけるストレスのセルフケア、自律訓練法の位置付け等を調査した。320 名 (回収率 47.5%) の結果を分析した。専属産業医 72%, 嘱託産業医 38%であった。専属と嘱託別、精神科・心療内科に関する専門性の高低別で比較検討した。専属産業医の方が、また専門性の背の高い方が、セルフケアの重要性を理解しているものの、なかなか良い方法がない、という回答であった。全体の 22% の産業医が職場で自律訓練法を実践していた。専属産業医の方が、また専門性が高いほどより積極的に自律訓練法を取り入れていることがわかった。ただしその評価は必ずしも高いものではなかった。某事業場で自律訓練法を取り入れ、全体で 43 名に指導したが、3 ヶ月後の継続率は約 20% と期待より低いものであった。産業現場において自律訓練法がセルフケアの手法として拡大するには、動機付けがもっとも大切と思われた。

5. Reversibility of the Adverse Effects of 1-Bromopropane Exposure in Rats

ベア・モハメド・シャミマ・バヌ¹, 市原佐保子²,
黄 芬¹, 伊藤秀記³, 稲熊 豊³, 古橋功一¹,
福永純伸¹, 王 強毅¹, 市原 学¹
(¹名大・院・医, ²三重大・生命科学研究支援センター,
³愛知県心身障害者コロニー・発達障害研究所)

Previous experiments have revealed that 1-Bromopropane (BP), an alternative to chlorofluorocarbons, is toxic to the nervous and reproductive system. Here we investigated the reversibility of its toxic effects in rats. Seventy two male Wistar rats were divided into 3 groups of 24 each and exposed to 0.400 and 1,000 ppm of 1-BP via inhalation for 6 wk (8h/d, 7d/wk). Eight rats from each group were sacrificed at the end of 6 wk of exposure. 4 and 14 wk post-exposure, 8 rats from each group were again sacrificed to see the recovery changes. Sperm count, motility, morphology and testicular histopathology were studied. Neuronal marker gamma enolase was measured by enzyme immuno assay in all brain parts. Blood pressure, skin temperature (for autonomic nervous system assessment) and hind limb muscle strength were also measured every 2 wk. For 1,000 ppm the testicular and epididymal weights, sperm count and motility all remained significantly reduced for 14 wk postexposure along with an increase

in abnormal sperm morphology. Testicular histopathology at 1,000 ppm showed marked atrophy with no signs of recovery even until 14 wk postexposure. Retained spermatids were increased at 400 ppm at the end of 6 wk exposure. Also at 1,000 ppm skin temperature got reduced following 6 wk exposure, blood pressure remained elevated until 4 wk postexposure and hind limb muscle strength remained reduced even until 14 wk postexposure. Gamma enolase was not significant between the different groups. In terms of reversibility, 1-BP like 2-BP caused testicular atrophy with spermatogonial damage and remained irreversible until 14 wk postexposure. In the nervous system blood pressure and skin temperature effects were reversible but the muscle strength effects lasted longer until the end of the experiment. Differently from the previous study showing less toxic effect of 1-BP to spermatogonia at 800 ppm or below, 1-BP at a higher dose may cause depletion of spermatogenic cells and a longer lasting adverse effect on the nervous system.

6. 1-ブロモプロパン胎児曝露と幼若期海馬の興奮性

○笛田由紀子¹, 石田尾徹¹, 上野 晋²,
吉田安宏³, 保利 一¹
(産業医大・産業保健¹第1環境管理学,
²医・薬理学, ³医・免疫・寄生虫学)

1-ブロモプロパン (1-BP) の神経毒性について、GABA_A受容体機能の亢進・フィードバック抑制の増加・BDNF発現量の低下等の直接作用を明らかにし、反復吸入曝露によるGABA_A受容体サブユニット構成の変化・フィードバック抑制の減弱・BDNF発現量の低下等の神経毒性を報告してきた。今回は、胎児期曝露による幼若海馬 (PND13-15) への影響を調べた。妊娠ラットに1-BP (濃度0, 400, 700 ppm) を20日間反復吸入曝露した。その結果、幼若期PND2-27で仔ラットの体重増加への抑制がみられた。PND13-15の海馬スライスでは、集合シナプス電位がPND14で増大し、集合スパイク電位がPND14, 15で増大した。さらに、集合スパイク電位のペア比はPND14で低下した。これらの結果から、1-BP胎児期曝露 (400, 700 ppm) が幼若海馬CA1領域の興奮性を増大することが判明した。