様式 C-19

科学研究費補助金研究成果報告書

平成２１年　４月３０日現　在

研究種目：若手研究(B)
研究期間：2007～2008
課題番号：19790404
研究課題名（和文）　一般集団での殺虫剤曝露が健康へ及ぼす影響に関する実験的・疫学的評価
研究課題名（英文） Experimental and epidemiological assessment of the pesticide exposure in general population

研究代表者
上山　純　(UEYAMA JUN)
名古屋大学・医学部（保健学科）・助教
研究者番号：00397465

研究成果の概要：
DZN の腹腔内投与によってコントロール群の耐糖能にはなんら影響を与えなかったが、II型糖尿病モデル動物の耐糖能は劇的に悪化した。現在のところ詳細なメカニズムは究明できていないが、DZN がインスリン分泌能を抑制しているわけではないことは明らかとしている。
日本人が日常的に曝露しているピレスロイド系殺虫剤の量は、アメリカやドイツで報告されている尿中代謝物レベルと同等であったことから、同等であることが推察される。さらに血中の一酸化窒素代謝物レベルと尿中 3PBA レベルに有意な正の相関が検出されたことから、微量の殺虫剤曝露においても酸化ストレスを誘導する可能性を示唆することができた。殺虫剤散布作業を専門とする職域集団を対象とした研究で、殺虫剤を散布していない従業員は他の職域従事者に比べて日常の殺虫剤曝露レベルが高いことが示唆された。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合　計
２００７年度	2,700,000	0	2,700,000
２００８年度	700,000	210,000	910,000
総　計	3,400,000	210,000	3,610,000

研究分野：医歯薬学
科研費の分科・細目：社会医学・衛生学
キーワード：環境中毒

１．研究開始当初の背景

糖尿病や高血圧症などのいわゆる common disease の罹患時における殺虫剤体内動態の変化および毒性変化に関する研究は動物実験はもとより、ヒトでも行われていない。
一般生活集団が曝露する殺虫剤（有機リン系殺虫剤および合成ピレスロイド系殺虫剤）のレベルのモニタリングはアメリカやドイツでは先進的に行われているが、本邦においてはそのデータはない。

２．研究の目的

II型糖尿病モデル動物を用いた殺虫剤曝露実験を行い、II型糖尿病罹患時に特異的に現れる殺虫剤曝露に対する生体反応を詳細に検討する。さらにその発生機序の解明に向けた各種検討を加える。
日本での一般生活者集団における有機リン系化合物ならびに合成ピレスロイドの曝露レベルを把握し、食習慣、職業および疾患

との関係を疫学的に明らかにする。

３．研究の方法

Ⅱ型糖尿病モデル動物の一つであるGoto-Kakizaki ラットを用いて有機リン系殺虫剤ダイアジノン（DZN）が及ぼす耐糖能への影響をグルコース負荷試験を用いて評価する。

毎年北海道八雲町で実施されている大規模な一般健康診断の参加者および愛知県の殺虫剤散布職域従事者を対象とし(約600人)、尿中の殺虫剤代謝物測定を行う。測定対象物質は有機リン系殺虫剤代謝産物であるジアルキル燐酸類４種と合成ピレスロイド系殺虫剤代謝産物である３フェノキシ安息香酸である。測定はすでに我々が報告している方法（Ueyama et al., 2006）を用いる。

４．研究成果

ヒトへのピレスロイド系殺虫剤の非職業的曝露レベルを把握するために、北海道Y町および愛知県S市で得られた一般生活集団の尿中ピレスロイド系殺虫剤代謝産物である３フェノキシ安息香酸（3-PBA）濃度を比較した結果、両群における尿中の3-PBAレベルに有意な差は見られなかった。また、諸外国での報告と比較しても、尿中の 3PBA レベルは同等かそれ以下であった。これらの結果より、地方と都会での非職業的なピレスロイド系殺虫剤の曝露レベルに差がないこと、さらには諸外国の曝露レベルともほぼ同等であることが示唆された。

東海地区における殺虫剤の散布を専門とする職域集団（PCO）を用いて、殺虫剤の職業的曝露レベルを把握する目的で尿中殺虫剤代謝物の測定を用いたバイオモニタリングを行った。その結果、コントロール群に比べて３日以内に殺虫剤を散布した群では有意に尿中殺虫剤代謝物が高値を示した。興味深いことに、PCO の中で殺虫剤を散布していない従業員（事務や営業職など）における尿中殺虫剤代謝物濃度は殺虫剤散布作業者に比べて低い値を示したが、コントロール群よりも高い値を示した。これは散布作業者と共有する場所での間接的曝露、あるいは殺虫剤散布溶液の調整・運搬等に発生するものであると聞き取り調査から推察された。これらの結果より、殺虫剤を散布する作業者以外の従業員も殺虫剤曝露による健康リスクを考慮する必要があることが明らかとなった。

２型糖尿病モデル動物を用いて、有機リン系殺虫剤であるダイアジノン（DZN）の毒性実験を行った。その結果、糖負荷試験にて耐糖能を評価した場合、DZN は２型糖尿病モデルラットであるGoto-Kakizakiラットの耐糖能を有意に悪化させた。この現象にはDZNの動態変化、膵臓の組織学的変化、インスリン分泌能の変化は関与しないことを明らかとしたが原因は不明であり、さらに詳細な検討が必要である。

５．主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計11件）

１）Zhao, Y., Cen, X., Abe, F., Ueyama, J., Hotta, K., Kato, S., Ito, S., Saga, S., Fukaya, Y., Wang, L., Wei, Y., Hasegawa, T. Possible involvement of interleukin-6 (IL-6) in down-regulation of hepatic breast cancer resistance protein (Bcrp/ABCG2) in endotoxemic mice Bulletin of Aichi Bunkyo Women's College ３０,２００９,２７－４２　査読有

２）Jun Ueyama, Akiko Kimata, Michihiro Kamijima, Nobuyuki Hamajima, Yoshinori Ito, Koji Suzuki, Takashi Inoue, Kenji Takagi, Isao Saito, Ken-ichi Miyamoto, Takaaki Hasegawa, Takaaki Kondo. Urinary excretion of 3-phenoxybenzoic acid in middle-aged and elderly general population of Japan. Environmental Research. １０９，２００９,１７５－８０　査読有

３）KIMATA Akiko, KONDO Takaaki, UEYAMA Jun, YAMAMOTO Kanami, MOCHIZUKI Aiko, ASAI Kazumi, TAKAGI Kenji, OKAMURA Ai, WANG Dong, KAMIJIMA Michiro, NAKAJIMA Tamie, FUKAYA Yukio, SHIBATA Eiji, GOTOH Masahiro, SAITO Isao. Relationship between urinary pesticide metabolites and pest control operation among occupational pesticide sprayers. Journal of Occupational Health. ５１，２００９，100-5　査読有

４）Jun Ueyama, Michihiro Kamijima, Kazumi Asai, AikoMochizuki, Dong Wang, Takaaki Kondo, Toshiaki Suzuki, Kenji Takagi, Kenzo Takagi,Hiroaki Kanazawa, Ken-Ichi Miyamoto, Shinya Wakusawa, Takaaki Hasegawa Effect of the organophosphorus pesticide diazinon on glucose tolerancein type 2 diabetic rats. Toxicol. Lett.１８２，２００８，４２－４７　査読有

５）Jun UEYAMA, Masayuki NADAI, Ying Lan ZHAO, Hiroaki KANAZAWA, Kenji TAKAGI, Takaaki KONDO, Kenzo TAKAGI, Shinya

WAKUSAWA, Fumie ABE, Hiroko SAITO, Ken-ichi MIYAMOTO and Takaaki HASEGAWA. Effect of Thalidomide on Endotoxin-Induced Decreases in Activity and Expression of Hepatic Cytochrome P450 3A2. Biol. Pharm. Bull. ３１，２００８，1596-1600 査読有

６）Abe F, Ueyama J, Kimata A, Kato M, Hayashi T, Nadai M, Saito H, Takeyama N, Noguchi H, Hasegawa T. Involvement of multidrug resistance-associated protein 2 (ABCC2/Mrp2) in biliary excretion of micafungin in rats. Life Sci.83, ２００８，229-35 査読有

７）Abe F, Ueyama J, Kawasumi N, Nadai M, Hayashi T, Kato M, Ohnishi M, Saito H, Takeyama N, Hasegawa T. Role of Plasma Proteins in Pharmacokinetics of Micafungin, an Antifungal Antibiotic, in Analbuminemic Rats. Antimicrob Agents Chemother 52, ２００８，3454-3456 査読有

８）Ueyama J, Wang D, Kondo T, Saito I, Takagi K, Takagi K, Kamijima M, nakajima T, Miyamoto K, Wakusawa S, Hasegawa T. Toxicity of diazinon and its metabolites increases in diabetic rats. Toxicol. Lett. １７０，２００７，229-237 査読有

９）Wang D, Kamijma M, Imai R, Suzuki T, Kameda Y, Asai K, Okamura A, Naito H, Ueyama J, Saito I, Nakajima T, Goto M, Shibata E, Kondo T, Takagi K, Takagi K, Wakusawa S. Biological monitoring of pyrethroid exposure for pest control workers in Japan. J Occup Health, ４９，２００７，５０９－５１４ 査読有

１０）Ogata-Kawata H, Matsuda M, Onda N, Ueyama J, Kamijima M, Shibata E, Ogawa M, Endo Y. Direct analysis of permethrins in human blood by SPE-GC/MS. Chromatography, ２８，２００７，119-124 査読有

１１）Zhang SY, Ito Y, Yamanoshita O, Yanagiba Y, Kobayashi M, Taya K, Li C, Okamura A, Miyata M, Ueyama J, Lee CH, Kamijima M, Nakajima T. Permethrin may disrupt testosterone biosynthesis via mitochondrial membrane damage of Leydig cells in adult male mouse. Endocrinology, １４８，２００７，3941-3949 査読有

〔学会発表〕（計 13 件）

１）岡村愛，上島道浩，上山純、 高木健次，柴田英治，内藤久雄、五藤雅博，斉藤勲、那須民江．害虫防除作業者集団におけるフェニトロチオン散布とその尿中代謝物量との関連．第７９回日本衛生学会学術総会 2009/3/31 東京

２）近藤高明、上山純、木全明子、山本佳那美、鈴木康司、井上孝、伊藤宣則、浜島信之．健常成人集団における血清 8-iso-PGF2αと骨密度との関連．第７９回日本衛生学会学術総会 2009/3/31 東京

３）廣澤奈緒子，上山純，望月愛子，木全明子，高木健次，近藤高明，高木健三，涌澤伸哉，長谷川高明．ピレスロイド系殺虫剤代謝産物の体内動態における性差．第７９回日本衛生学会学術総会 2009/3/31 東京

４）上山純，木全明子，上島通浩，濱島信之，鈴木康司，井上孝，伊藤宜則，宮本謙一，長谷川高明,高木健次，涌沢伸哉，近藤高明．日本人中高齢者における尿中ピレスロイド系殺虫剤代謝物および血中酸化ストレス指標との関連性．第７９回日本衛生学会学術総会 2009/3/31 東京

５）Dong Wang, Michihiro Kamijima, Ai Okamura, Yuki Ito, Yukie Yanagiba, Jun Ueyama, c and Tamie Nakajim. Testicular toxicity in mice after combined exposure to pyrethroid and organophosphorus insecticides. 第１１回環境ホルモン学会研究発表会 2008/12/13 東京

６）王棟、上島道浩、岡村愛、伊藤由起、柳場由絵、上山純、那須民江．ダイアジノンと cis-ペルメトリンの混合曝露によるマウス精巣への影響．平成２０年日本産業衛生学会東海地方学会 2008/11/22 三重

７）上山純、木全明子、上島通浩、高木健次、涌く澤伸哉、高木健三、斎藤勲、宮本謙一、長谷川高明 ．一般生活集団における合成ピレスロイド系化合物の尿中代謝物濃度．第 35 回日本トキシコロジー学会学術年会 2008/6/26 東京

８）Jun Ueyama, Dong Wang, Takaaki Kondo, Mixhihiro Kamijima, others. Toxicity of Diazinon and Its Metabolites Increases in Diabetic Rats. The seventh international symposium on biological monitoring in occupational & environmental health. 2007/9/11 Beijing, China

９）Mixhihiro Kamijima, Jun Ueyama, Kenji Takagi, Takaaki Kondo, others. Biological Monitoring of Exposure to Organophosphorus and Pyrethroid Insecticides in Japan - From the Viewpoint of Testicular Toxicity Assessment-. The seventh international symposium on biological monitoring in occupational & environmental health. 2007/9/11 Beijing, China

１０）王棟、上山純、林由美、上島通浩、その他.有機リン系殺虫剤が及ぼすストレプトゾトシン誘発性糖尿病モデルラットへの影響．第３４回日本トキシコロジー学会学術年会 2007/6/28　東京

１１）浅井佳寿美、上山純、三河由佳、望月愛子、その他.有機リン系殺虫剤が及ぼす２型糖尿病モデルラットへの影響．第３４回日本トキシコロジー学会学術年会 2007/6/28 東京

１２）柴田英治、遠藤陽子、上山純、上島通浩、その他．衛生害虫防除作業者のレスロイド系薬剤使用と血中ペルメトリン及び尿中３－フェノキシ安息香酸の定量．第８０回日本産業衛生学会年会　2007/4/26　大阪

１３）木全明子、上山純、近藤高明、上島通浩、その他．尿中殺虫剤代謝産物量を指標とした職業性の殺虫剤曝露評価の有用性．第８０回日本産業衛生学会年会　2007/4/26 大阪

６．研究組織

(1)研究代表者

上山　純　（UEYAMA JUN）

名古屋大学・医学部（保健学科）・助教

研究者番号：00397465