

平成15年度厚生労働科学研究費補助金  
「微量化学物質によるシックハウス症候群の病態解明、診断・治療対策に関する研究」  
分担研究報告書

リン酸エステル類の多様で複雑な神経・精神毒性  
～低容量・連続曝露および反復曝露の危険性の再評価に向けて～

石川 哲  
北里研究所病院臨床環境医学センター長

研究要旨

有機リン化合物（リン酸エステル類）による多様で複雑な慢性中毒については、1978年に有機リン系農薬による目及び神経系の慢性障害が、臨床的に詳しく報告された。(1) その中で、有機リンによりアセチルコリンエステラーゼだけでなく、他の多くのセリン加水分解酵素群（リパーゼ、カルボキシルエステラーゼなど）が阻害されることがすでに指摘されていた。(1)

90年代に入り米国や欧州で脳生理学に関する研究が進み、特に2000年以降、脳を結核体の各部の代謝を担う多くの加水分解酵素群が有機リン化合物（リン酸エステル類）により阻害されることで、多様で深刻な神経・精神障害を引き起こすメカニズムが次々と解明されつつある。

(1) リン酸エステル類は、思考力や記憶力、情動といった高度な脳機能に深刻な悪影響を及ぼすことが分子生物学のレベルでわかってきた。

リン酸エステル類により、脂肪酸アミド加水分解酵素（FAAH）と呼ばれる、情動や精神活動といった高度な脳機能に深く関与する物質群の量的調整を司る酵素が、阻害を受けることが明らかにされた。(2; 3) FAAHの阻害は、アセチルコリンエステラーゼの阻害で見られるような身体的な激しい症状には直結しないとされているが、一方で、FAAHにより調整される脳内の生理活性物質群が、人間の高度な知性や情動を司る鍵となる物質群であり、これらの物質の過剰や欠乏は人の精神活動や、睡眠・食欲といった基本的な欲求に重大な影響を及ぼすことが、最新の脳生理学の研究により次々と明らかになってきている(表I)。

FAAHの阻害は、これまでNTEやアセチルコリンエステラーゼの阻害が少ないとされてきた有機リン化合物（例えば、フェントロチオンやダイアジノン）でも非常に高い阻害を示すことが指摘されている。(3)

FAAHの阻害により次の生理活性物質の蓄積が既にわかっている。

アナンダミド (anandamide:アラキドン酸エタノールアミド) :

体内で作られる内在大麻様物質 (endogenous cannabinoid) の一種で、短期記憶の消去を始めとする精神・神経機能の制御に関与する。有機リンにより大麻様物質の蓄積が起こるといことは、有機リンにより脳内が大麻を吸ったのと同様な状態になるといえる。

他の脂肪酸アミド群 :

現在までに、オレイン酸アミド (oleamide)、パルミチン酸エタノールアミド (palmitoylethanolamide)、オレイン酸エタノールアミド (oleoylethanolamide) の阻害が詳しく研究されている。

表 1. FAAH の阻害により蓄積する生理活性物質と対応する症状。

FAAH の阻害により蓄積する生理活性物質	対応する症状	文献
アナンダミド (アラキドン酸エタノールアミド)	記憶障害、思考力低下、知力低下、うつ、統合失調症様症状、低体温、無痛覚	(4-6)
オレイン酸アミド	横眠 (絶えず眠くなる)	(7)
パルミチン酸エタノールアミド	末梢無痛、抗炎症性	(8) (9)
オレイン酸エタノールアミド	摂食障害 (過食・拒食)	(10)

## (2) 低容量・連続曝露による慢性症状

リン酸エステル類は、人体に入ると速やかに代謝され残留蓄積しにくいとされているため、これまで低容量・長期連続曝露についてほとんど注意が払われてこなかった。しかし、低容量・連続曝露により酵素の慢性的な活性低下が起こり、それによる代謝不全から種々の生理活性物質の過剰・欠乏が生じ、様々な慢性の障害を引き起こすと考えられる。

則ち :

酵素の阻害が続くことにより、代謝されなくなった生理活性物質の蓄積が起こり、過剰になった生理活性物質により、様々な精神・神経障害が起こる。

例) : NTE (神経障害性的エステラーゼ) の阻害により、リソレシチン (リン脂質の 2 つの脂肪酸から、ひとつの脂肪酸が加水分解された代謝物) が蓄積すると神経の鞘がなくなる脱髄が起こる。さらにリソレシチンの蓄積は、虚血性心疾患や多動を引き起こす。(11) 臨床的にも有機リンの慢性中毒患者に動脈硬化の症例が報告されている。(12)

有機リンによる体内の酵素の阻害が蓄積する。

例) : NTE のように、ゆっくりと働き阻害を受けた場合活性が回復するのに何週間もかかる酵素の場合、既に起こった阻害が回復しないうちに次の阻害が起こることが繰り返されると、酵素の活性が慢性的にどんどん低下していくことになると考えられる。NTE の場合、約 70% の阻害が遅発性神経障害の発症の目安とされている。この場合、理論的には、1 日あたりわずか 0.33% の NTE 阻害が持続すると、ほぼ 1 年で NTE 阻害が 70%

に差することになる。

(3) 遺伝子の多型 (Polymorphism) とヒトの有機リンに対する耐性の個人差  
有機リン化合物に対して特に感受性の高い人たちがいることは、経験的によく知られている。しかし、従来これらのケースは、遺伝子に欠損や異常のある特異体質とみられがちで、有機リンの使用における基準値の策定にあたって十分に配慮されてこなかった。

近年、遺伝学の進歩により遺伝子の型には個人差があることがむしろ自然であり、「どの型が正常で、他の型が異常」というのではなく、「正常」な遺伝子にも多様な塩基配列のパターンが存在することがわかっている。これが「遺伝子の多型 (Polymorphism)」と呼ばれている。

有機リンを解毒する酵素である、ヒトのパラオキシナーゼ (PON1) の場合：

多型の例として、パラチオンとダイアジノンの解毒活性についてパラチオンに強い遺伝型の人、ダイアジノンの解毒活性が低く、逆にパラチオンの解毒活性の低い遺伝型の人、ダイアジノンの解毒に強いことが知られている。(18)

健康な成人の統計的な調査によれば、ヒトのPON1のリン酸エステルの解毒の活性は、遺伝子の塩基配列のわずかな違いにより活性の高い人と低い人の間で、十倍以上の差がある。(13)

ヒトのPON1の活性の分布は、正規分布ではなく、PON1の活性の高い人中程度の人、低い人という3つの分布の山があることが報告されている。(13) 従ってPON1の活性の低い人も、相対数にのぼりこれらの人たちの中で有機リンに接触する機会の多い人が、有機リンによる慢性障害を発症しているケースが多いと考えられる。

PON1は、通常は動脈硬化を防ぐ役目を担っており有機リンの解毒を行うために使われると動脈硬化が進むことが考えられる。(14)

有機リンを解毒するPON1の遺伝子の多型と同時に、有機リンにより阻害を受けるそれぞれの酵素 (NTE, FAAHなど) にも当然遺伝子の多型による活性の個人差があると考えられるべきである。従って、これらが組み合わさって生ずる有機リンへの耐性の個人差は、非常に大きなものとなり得る。今後、有機リンに対するハイリスクグループに健康被害が発生しないよう、特に配慮する必要がある。

また、有機リンは脳神経毒であるため脳の発達段階にある胎児や子供は、特に感受性が高いことがわかっている。妊娠中の女性や小児・児童の生活環境が有機リンで汚染されないように十分な配慮がなされなければならない。

(4) カルボキシルエステラーゼの阻害

カルボキシルエステラーゼは、肝臓などの内臓に主に存在し体内に入ってくる様々な化学物質や体内で作られる多様なエステル、アミド、チオエステル類などの生理活性物質を代謝する重要な酵素である。

このカルボキシルエステラーゼが、有機リンにより阻害されることが動物実験で確認さ

れた。(15) カルボキシエステラーゼは、有機リンにより、アセチルコリンエステラーゼよりも速かに阻害されやすい。この酵素が有機リンにより阻害されると、外敵から入ってくる多様な化合物が代謝できなくなるため、有機リンの曝露の後、アレルギー疾患の発症や悪化、さらに、化学物質過敏症が起こることを説明できる。

#### (5) プチリルコリンエステラーゼの阻害

プチリルコリンエステラーゼ (BuChE) は、血清中のコリンエステラーゼまたは疑似コリンエステラーゼとも呼ばれている。この酵素は、有機リンによりアセチルコリンエステラーゼよりも阻害されやすい。(15; 16) プチリルコリンエステラーゼは、大きなエステル結合などを持つ化学物質の代謝を担っている。有機リンによりこの酵素が阻害されると、麻酔時に筋弛緩剤として用いられる succinylcholine や mivacurium の代謝が遅れ、患者に呼吸麻痺などが起こる可能性がある。また、アスピリンの代謝ができずに毒性が出る。(16)

(6) リン酸エステル類は、これまでに知られていない非常に多くの酵素を阻害している可能性がある。

農薬だけでなく、燐燃剤・可塑剤として使われるものを含め、すべてのリン酸エステル類は、リン原子を取り巻く分子構造が共通であり、その基本構造により原理的に、水酸基を持つアミノ酸（セリンというアミノ酸）を活性部位にもつすべての酵素（ほとんどすべての代謝を担う酵素がこれに相当する）の活性を阻害しうる。その中で、リン酸エステル類の個々の分子構造の2次的な差異により、特異的に阻害する酵素の種類が決定されている。

従って、これまでに知られていない酵素群も阻害されていることが考えられる。

例)：最近、ジアシルグリセロールリパーゼやモノアシルグリセロールリパーゼの阻害、(2) 消化酵素 (Trypsin, elastase,  $\alpha$ -chymotrypsin など)、(17) 血液凝固因子 (Thrombin, Plasmin, Kallikrein など)(17) の阻害が報告された。

(7) 有機リンによる大気汚染がすでに常態化している。

東京都内の住宅、オフィスビルの室内空気及び外気について、35種類の半揮発性有機化合物 (SVOC) を測定した。その結果、室内空気中から可塑剤 10 種、有機リン系燐燃剤 10 種、有機リン系殺虫剤 4 種が検出された。室内で検出された有機リン系殺虫剤ではフェントロチオン  $1.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$  であった。外気においては、有機リン系殺虫剤のジクロルボスが 90% 以上の測定地点で検出され、都内の大気は広くジクロルボスにより汚染されていることがわかっている。(19)

(8) 脱・有機リンに産業界はすでに対応できる。

可塑剤・燐燃剤については、非有機リン・非ハロゲン系の安全性の高い製品がすでに国内の数社によって開発され、商品化されつつある。欧州の REACH 動向も踏まえ安全な物質開発に力を注ぐべきであろう。

農業については、先進各国が、integrated pest control および環境保全・持続型農業の場合もより低毒性で効果の高い例えばピレスロイド系をはじめとする室内用および農業用殺虫剤等が開発・販売されている。有機農薬で使われている古典農薬の利用や国内で開発された誘引剤（フェロモン）による害虫駆除や天敵の利用など、より環境安全性の高い農薬がすでに日本では一部で実施され始めている。これらを活用することにより、副産阻害作用が強い有機リン系農薬およびカーバメート系農薬を出来るだけ使わない農業への転換が可能な段階にきている。

### (9) まとめ

リン酸エステル類が、農薬として用いられ始めてから既に半世紀以上になる。その間、次々と新しいリン酸エステル化合物が農薬として合成され、地球規模で使用が拡大し続けた。

毒性については、誤って多量に摂取したケースや局所的汚染・食物の残留農薬が目ざれ食物への残留や農薬使用者の偶発的な曝露とそれによる急性中毒に対する規制のみが取られてきた。

現在、有機リン系農薬は農地の殺虫剤・除草剤としてだけでなく、松枯れ防止や、公園・御踏樹・個人の庭等での使用が増大し、屋内でも公共施設や交通機関を始め、幼稚園・病院に至るまで、年に何度も散布され、また家電製品、自動車、建材等に、難燃剤・可塑剤として多用されている。これらが揮発してガス化し、生活環境でのリン酸エステル類による大気汚染が発生している。

脳科学を中心とした最近の研究により、有機リンの低容量・長期曝露による脳・精神・神経系への影響が、従来考えられていたよりも遥かに深刻かつ広範囲に及び多くの場合、本人が気づかないうちに進行し、知性や信動、神経機能にダメージを与えることが徐々に明らかになってきた。

近年、わが国では学童の知力を各国と比較した國別の順位が年々低下し児童・学生の学力低下も問題化してきている。有機リンによる大気汚染との関係も懸念されている。シックハウス問題もこの点もよく踏まえて今後の研究を進展させなければならない。なぜならば有機リン剤の神経毒性に関する研究は 1970 年代、日本の研究がその先端を走ったからである。

### 文献

1. 石川 哲、有機リンの慢性中毒、*Scientific American*, (日本語訳：日本経済新聞社), 68-82, 1978.
2. Quistad GB, Sparks SE and Casida JE. Fatty Acid Amide Hydrolase Inhibition by Neurotoxic Organophosphorus Pesticides. *Toxicology and Applied Pharmacology* 173: 48-55, 2001.
3. Quistad GB, Sparks SE, Segall Y, Nomura DK and Casida JE. Selective Inhibitors of Fatty Acid Amide Hydrolase Relative to Neuropathy Target Esterase and Acetylcholinesterase: Toxicological Implications. *Toxicology and Applied Pharmacology* 173: 56-65, 2001.

- Applied Pharmacology* 179: 57-63, 2002.
4. Varvel SA and Lichtman AH. Evaluation of CB1 Receptor Knockout Mice in the Morris Water Maze. *J. Pharm and Exp. Ther.* 301: 915-924, 2002.
  5. Marsicano G, Wotjak CT, Azad SC, Bisogno T, Rammes G, Cascio MG, Hermann H, Tang J, Hofmann C, Ziegler-Saberger W, Di Marzo V and Lutz B. The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories. *Nature* 418: 530-534, 2002.
  6. Clement AB, Hawkins EG, Lichtman AH and Cravatt BF. Increased Seizure susceptibility and proconvulsant activity of anandamide in mice lacking fatty acid amide hydrolase. *J. Neurosci.* 23: 3916-3923, 2003.
  7. Cravatt BF, Glang DK, Mayfield SP, Boger DL, Lerner EA and Gilula NB. Molecular characterization of an enzyme that degrades neuromodulatory fatty acid amides. *Nature* 384: 83-87, 1996.
  8. Calignano A, La Rana G, Gluffrida A and Piomelli D. control of pain initiation by endogenous cannabinoids. *Nature* 394: 277-281, 1998.
  9. Lambert DM, Vandevoorde S, Jonsson KO and Fowler CJ. The palmitoylethanolamide family: a new class of anti-inflammatory agents? *Curr. Med. Chem.* 9: 663-674, 2002.
  10. Fu J, Gaetani S, Oveisi F, Lo Verme J, Serrano A, de Fonseca FR, Rosengarth A, Luecke H, De Giacomo B, Tarzia G and Piomelli D. Oleyethanolamide regulates feeding and body weight through activation of the nuclear receptor PPAR-alpha. *Nature* 425: 90-93, 2003.
  11. Qulstad GB, Barlow C, Winrow CJ, Sparks SE and Casida JE. Evidence that mouse brain neuropathy target esterase is a lysophospholipase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100: 7983, 2003.
  12. Ishikawa S. Ophthalmopathy due to Environmental Toxic Substances Especially Intoxication by Organophosphorus Pesticides. *J. Jpn Ophthalmol Soc.* 100: 417-432, 1996.
  13. Beltowski J, Wojcicka G and Marciniak A. Species- and substrate-specific stimulation of human plasma paraoxonase 1 (PON1) activity by high chloride concentration. *Acta Biochimica Polonica* 49: 927-936, 2002.
  14. Shih DM, Furlong CE and al. e. Mice lacking serum paraoxonase are susceptible to organophosphate toxicity and atherosclerosis. *Nature* 394: 284-287, 1998.
  15. Bencharit S, Morton CL, Xu Y, Potter PM and Redinbo MR. Structural basis of heroin and cocaine metabolism by a promiscuous human drug-processing enzyme. *Nature Structural Biology* 10: 349, 2003.
  16. Sparks SE, Qulstad GB and Casida JE. Organophosphorus pesticide-induced butyrylcholinesterase inhibition and potentiation of succinylcholine

- toxicity in mice. *J. Biochem. Molecular Toxicology* 13: 113-118, 1999.
17. Quistad GB and Casida JE. Sensitivity of Blood-Clotting Factors and Digestive Enzymes to Inhibition by Organophosphorus Pesticides. *J. Biochem Molecular Toxicology* 14: 51-56, 2000.
  18. Brophy VH, Hastings MD, Clendinning JB, Richter RJ, Jarvik GP and Furlong CE. Polymorphisms in the human paraoxonase (PON1) promoter. *Pharmacogenetics* 11: 77-84 2001.
  19. 齊藤育江, 大賀 文, 瀬戸 博, 上原真一, 鈴木孝人、室内空气中化学物質の実態調査 (フタル酸エステル類及びリン酸エステル類等) : 平成 12 年度、東京総研年報 53, 191-198, 2002.