



## 中国の慢性砒素汚染地域での介入研究 : 生体内NO 産生変動と中毒症状軽減との関係

著者	熊谷 嘉人
発行年	2003-05
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2241/00148484">http://hdl.handle.net/2241/00148484</a>

491.59  
KU33  
(40)

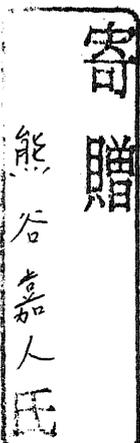
中国の慢性砒素汚染地域での介入研究：  
生体内 NO 産生変動と中毒症状軽減との関係

(研究課題番号 13576029)

平成 13 年度～14 年度  
科学研究費補助金（基盤（B）（1））研究成果報告書

平成 15 年 5 月

研究代表者 熊谷嘉人  
(筑波大学社会医学系・助教授)



U3601422

## はしがき

ヒ素は自然界に広範に存在し、その汚染は地球規模で見られている。アジアではバングラデイシュ、インド西部ベンガル地方、中国、タイなどが慢性ヒ素汚染地域として知られている。中国の慢性ヒ素汚染は主に①飲料水を介する中毒②ヒ素を高濃度含んだ石炭燃焼からの吸入曝露と乾燥食物に付着したヒ素の経口摂取による中毒③職場環境中での吸入曝露に由来する中毒の3つに分類することができる。特に中国における地下水の飲用による地域性ヒ素中毒は深刻で1990年初めには重点的な予防・治療対象の地方病のひとつとして指定されている。これまでの報告によると、中国の地域性ヒ素多発地域でのヒ素曝露人口は200万人以上、そのうち数万人のヒ素中毒患者が発生していると推定されている。地域性ヒ素中毒のうち内モンゴル自治区、山西省、新疆ウイグル自治区や台湾では井戸水の飲用に起因するヒ素中毒が多い。一般にヒトが慢性的にヒ素に曝露されると、色素沈着、色素脱落、手のひら・足の裏の角質変性のような皮膚疾患、レイノー症候群のような末梢血管障害、台湾に代表される重度の動脈硬化症である烏脚病や高血圧症等の循環器疾患や種々の癌が生じる。

生体内で産生される一酸化窒素(NO)は、1987年に“血管内皮由来弛緩因子”として発見されて以来、世界中で精力的な研究が行なわれ、1998年にはノーベル医学・生理学賞受賞の対象となった。このホルモン様ガス状物質はNO合成酵素(NOS)によりアミノ酸の1種であるアルギニンから産生され、神経伝達や血管調節に重要な働きを担っている。そのため、生体内NOの生成減少は神経障害や循環器疾患に関係する。また、生体内NO産生が低下すると、活性酸素種の濃度が上昇して酸化ストレスが惹起されることが培養細胞や動物実験の検討から示唆されている。

我々は中国内モンゴル自治区の飲水型慢性ヒ素汚染地域において、ヒ素曝露群の生体内一酸化窒素(NO)代謝物濃度が対照群のその約半分まで低下していることから、ヒ素の長期曝露は血管調節系に重要な役割を演じているNOの産生低下を生じることを報告してきた。今回は飲料水の改善による慢性ヒ素曝露住民の生体内cGMP(NO産生量の指標)濃度の変動を調べた。中国内モンゴル自治区包頭市の慢性ヒ素染地域住民50名(男性22名、女性28名)を対象とした。これらの住民に対して中国の環境基準以下のヒ素を含んだ井戸水を1年間供給した。飲料水改善前のヒ素曝露住民の尿中無機ヒ素およびcGMP濃度はそれぞれ $39 \pm 53 \mu\text{g/g of Cr}$ および $0.31 \pm 0.23 \text{ nmol/mg of Cr}$ であった。介入研究1年後に対象住民の尿中無機ヒ素濃度を測定した結果、介入前のその19%まで低下した。一方、cGMP濃度は $0.62 \pm 0.25 \text{ nmol/mg of Cr}$ であり、介入前より2倍上昇した( $P < 0.001$ )。個々のcGMP量の変動を見ても5名以外は全て増加していた。以上から、飲料水改善により慢性ヒ素曝露で低下した生体内NO産生は回復することが示唆された。

平成 13 年度～14 年度

科学研究費補助金（基盤（B）（1））研究成果報告書

研究課題番号 13576029

研究課題名 中国の慢性砒素汚染地域での介入研究：生体内 NO 産生変動と  
中毒症状軽減との関係

研究組織

研究代表者 熊谷嘉人（筑波大学社会医学系 助教授）  
研究分担者 下條信弘（筑波大学社会医学系 教授）  
研究分担者 山内博（聖マリアンナ医科大学 助教授）  
研究分担者 吉田貴彦（旭川医科大学 教授）  
研究分担者 相川浩幸（東海大学医学部 講師）

研究経費

平成 13 年度 4,800 千円  
平成 14 年度 3,400 千円

---

計 8,200 千円

学術原著論文

1. Kumagai Y, Hayashi T, Miyauchi T, Endo A, Iguchi A, Kiriya-Sakai M, Sakai S, Yuki K, Kikushima M, Shimojo N. Phenanthraquinone inhibits eNOS activity and suppresses vasorelaxation. *American Journal of Physiology* 2001; **281**: R25-R30.
2. 平山伸, 大久保精二, 宮坂政司, 天野秀臣, 熊谷嘉人, 下條信弘, 柳田晃良, 岡見吉郎. 不稔性アオサ属植物 (緑色植物) を利用した海域浄化施設とアオサ属植物有効成分の生理活性. *海洋深層水研究* 2001; **2**: 9-14.
3. Maeda S, Miyauchi T, Kakiyama T, Sugawara J, Iemitsu M, Irukayama-Tomobe Y, Murakami H, Kumagai Y, Kuno S, Matsuda M. Effects of exercise of 8 weeks and detraining on plasma levels of endothelium-derived factors, endothelin-1 and nitric oxide in healthy young humans. *Life Sciences* 2001; **69**: 1005-1017.
4. Taguchi K, Kumagai Y, Endo A, Kikushima M, Ishii Y, Shimojo N. Phenanthraquinone affects endothelial nitric oxide synthase activity through modification of the thiol groups: An alternative inhibition mechanism. *Journal of Health Sciences* 2001; **47**: 571-574.
5. Homma-Takeda S, Kugenuma Y, Iwamuro T, Kumagai Y, Shimojo N. Impairment of spermatogenesis by methylmercury in rats: Involvement of stage- and cell-specific germ cell apoptosis. *Toxicology* 2001; **169**: 25-35.
6. 菊島真, 熊谷嘉人, 遠藤亜希子, 下條信弘. 無機水銀投与ラット肝臓における尿素サイクル構成酵素群の変動. *産業衛生学雑誌* 2002; **44**: 15-16.
7. Pi JB, Yamauchi H, Kumagai Y, Sun GF, Yoshida T, Aikawa H, Hopenhayn-Rich C, Shimojo N. Evidence for induction of oxidative stress caused by chronic exposure of Chinese residents to arsenic contained in drinking water. *Environmental Health Perspective* 2002; **110**: 331-336.
8. 平山伸, 宮坂政司, 天野秀臣, 熊谷嘉人, 下條信弘, 柳田晃良, 亀井勇統, 岡見吉郎. 不稔性アオサ属植物 (緑色植物) を利用した海域浄化機能を有する有用物生産システムの提案. *Bulletin of the Society of Sea Water Science* 2002; **6**: 158-165.

9. Kumagai Y, Koide S, Taguchi K, Endo A, Nakai Y, Yoshikawa T, Shimojo N. Oxidation of proximal protein sulfhydryls by phenanthraquinone, a component of diesel exhaust particles. *Chemical Research in Toxicology* 2002; **15**: 483-489.
10. Homma-Takeda S, Hiraku Y, Ohkuma Y, Oikawa S, Ogawa K, Iwamuro T, Li S, Sun GF, Kumagai Y, Shimojo N, Kawanishi S. 2,4,6-trinitrotoluene-induced reproductive toxicity via oxidative DNA damage by its metabolites. *Free Radical Research* 2002; **36**: 555-566.
11. Shimojo N, Kumagai Y, Nagafune J. Difference between kidney and liver in decreased manganese superoxide dismutase activity caused by exposure of murine to HgCl<sub>2</sub>. *Archives of Toxicology* 2002; **76**: 383-387.
12. Miyauchi T, Maeda S, Iemitsu M, Kobayashi T, Kumagai Y, Yamaguchi I, Matsuda M. Exercise causes a tissue-specific change of NO production in the kidney and lung. *Journal of Applied Physiology* 2003; **94**: 60-68.
13. Maruyama A, Kumagai Y, Morikawa K, Taguchi K, Hayashi H, Ohta T. Oxidative stress-inducible *gorA* encodes an NADPH-dependent quinone oxidoreductase catalysing a one-electron reduction in *Staphylococcus Aureus*. *Microbiology* 2003; **149**: 389-398.
14. Cho AK, Schmitz DA, Ying Y, Rodriguez CE, DiStefano EW, Kumagai Y, Miguel A, Eiguren A, Kobayashi T, Avol E, Froines J. Determination of four quinones in diesel exhaust particles, SRM1649a and, atmospheric PM<sub>2.5</sub>. *Aerosol Science and Technology* 2003; in press.
15. Aono J, Yanagawa T, Itoh K, Li BJ, Yoshida H, Kumagai Y, Yamamoto M, Ishii T. Activation of Nrf2 and accumulation of ubiquitinated A170 by arsenic in osteoblasts. *Biochemical Biophysical research Communications* 2003; in press.
16. Pi JB, Horiguchi S, Sun Y, Nikaido M, Shimojo N, Hayashi T, Yamauchi H, Sun GF, Itoh K, Yamamoto M, Waalkes MP, Kumagai Y. A potential mechanism for the

impairment of nitric oxide formation caused by prolonged oral exposure to arsenate in rabbits. *Free Radical Biology & Medicine* 2003; in press.

#### 総説

1. Kumagai Y, Shimojo N. Induction of oxidative stress and dysfunction of nitric oxide-dependent vascular tone caused by quinones contained in diesel exhaust particles. *Journal of Health Science* 2001; **47**: 439-445.
2. Kumagai Y, Shimojo N. Possible mechanisms for induction of oxidative stress and suppression of systemic nitric oxide production caused by exposure to environmental chemicals. *Environmental Health and Preventive Medicine* 2002; **7**: 141-150.
3. Kumagai Y, Pi JB. Molecular basis for arsenic-mediated alteration in nitric oxide production and oxidative stress: implication of endothelial dysfunction. *Toxicol Appl Pharmacol* 2003; in press.

#### 著書

1. 石井哲郎, 熊谷嘉人. デイゼル排出微粒子と酸化ストレス防御蛋白質. 谷口直之編. *The Lung Perspective*. 東京: メディカルレビュー社, 2002; **10**: 64-69.
2. 石井哲郎, 伊東健, 熊谷嘉人. Nrf2 による酸化ストレス感知と分子応答. 末松誠編. *Molecular Medicine*. 東京: 中山書店, 2003; **40**: 152-157.

#### 学会発表

1. 崔仁哲, 磯博康, 皮静波, 熊谷嘉人, 谷川武, 山海知子, 小川ゆか, 山岸良匡, 下條信弘, 嶋本喬: 地域住民における一酸化窒素と血圧値との関連. 第 11 回日本疫学会学術総会, 2001.
2. 菊島真, 熊谷嘉人, 国本学, 下條信弘: 2,4,6-トリニトロトルエンは神経型一酸化窒素合成酵素 (nNOS) の遺伝子発現および酵素活性を阻害する: 芳香族ニトロ化合物の神経毒性との関わり合い. 第 71 回日本衛生学会, 2001.
3. 熊谷嘉人, 小出幸絵, 田口恵子, 下條信弘: デイゼル排出微粒子成分であるフ

フェナントラキノンのタンパク質性 SH 基の酸化修飾 (その 1): 血管内皮型一酸化窒素合成酵素活性阻害メカニズム. 第 71 回日本衛生学会, 2001.

4. 田口恵子, 熊谷嘉人, 小出幸絵, 下條信弘: デイゼル排出微粒子成分であるフェナントラキノンのタンパク質性 SH 基の酸化修飾 (その 2): ラット肺組織を用いた検討と活性酸素種の関与. 第 71 回日本衛生学会, 2001.
5. 雨宮正浩, 李松, 菊島真, 熊谷嘉人, 下條信弘: 血液障害を引き起こす 2,4,6-トリニトロトルエン曝露による生体内 NO の過剰産生: 脾臓中の iNOS の発現誘導. 第 71 回日本衛生学会, 2001.
6. 石井哲郎, 田口恵子, 菊島真, 下條信弘, 熊谷嘉人: デイゼル排出微粒子に含まれるフェナントラキノンの細胞毒性: 酸化的ストレス防御系タンパク質の特異的分解. 第 74 回日本生化学学会大会, 2001.
7. 熊谷嘉人, 田口恵子, 小出幸絵, 遠藤亜希子, 翠川和美, 中嶋ひろみ, 下條信弘: デイゼル排出微粒子成分フェナントラキノンの NOS 阻害メカニズム. 第 1 回日本 NO 学会学術集会, 2001.
8. 菊島真, 熊谷嘉人, 陳正良, 石井祐次, 森正敬, 下條信弘: 塩化メチル水銀投与ラット肝臓中マンガンの減少とそれに起因する肝臓型アルギナーゼ活性の低下. フォーラム 2001: 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2001.
9. 熊谷嘉人, 皮静波, 二階堂正聡, 堀口聡美, 石井祐次, 山内博, 孫貴範, 下條信弘: 内モンゴル型慢性砒素曝露による血管調節系の攪乱: テトラヒドロピオプテリン合成低下に基づく eNOS の機能障害. フォーラム 2001: 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2001.
10. 田口恵子, 熊谷嘉人, 小泉利恵, 石井祐次, 石井哲郎, A. K. Cho, 下條信弘: NO 依存性血管調節系を攪乱するデイゼル排出微粒子成分フェナントラキノンの解毒に関与する酵素. フォーラム 2001: 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2001.
11. 雨宮正浩, 熊谷嘉人, 菊島真, 李松, 石井祐次, 孫貴範, 下條信弘: 中国の 2,4,6-

トリニトロトルエン工場で見られる低血圧症に対する可能なメカニズム：臓器特異的 iNOS 遺伝子発現に由来する全身性 NO の過剰産生. フォーラム 2001：衛生薬学・環境トキシコロジー, 2001.

12. 二階堂正聡, 熊谷嘉人, 田口恵子, 堀口聡美, 石井祐次, 孫貴範, 下條信弘：内モンゴル型慢性砒素曝露によるチオレドキシン還元酵素活性およびタンパク性 SH 基含量の低下. フォーラム 2001：衛生薬学・環境トキシコロジー, 2001.
13. 石井祐次, 赤澤大輔, 池田益美, 新開泰弘, 石田卓巳, 熊谷嘉人, 下條信弘, 山田英之, 小栗一太：ダイオキシン類によりカルボニックアンヒドラーゼ III の肝臓特異的発現抑制. フォーラム 2001：衛生薬学・環境トキシコロジー, 2001.
14. 熊谷嘉人, 菊島真, 永沼章, 石井祐次, 下條信弘：メチル水銀投与による肝臓中 Mn 含量減少に係わるメカニズム：Mn 結合タンパク質の活性低下と活性中心からの Mn 遊離. メタロチオネイン 2001, 2001.
15. 田口恵子, 熊谷嘉人, 小泉利恵, 石井哲郎, 下條信弘：一酸化窒素 (NO) 依存性血管調節系を攪乱するディーゼル排出微粒子成分フェナントラキノンの体外排泄における NQO1 の役割. 第 72 回日本衛生学会, 2002.
16. 熊谷嘉人, 皮静波, 二階堂正聡, 堀口聡美, 山内博, 孫貴範, 下條信弘：5 価無機砒素飲水曝露による血管内皮型一酸化窒素 (NO) 合成酵素の機能障害は全身性 NO 産生低下と活性酸素の過剰生成を引き起こす. 第 72 回日本衛生学会, 2002.
17. 菊島真, 熊谷嘉人, 陳正良, 石井祐次, 森正敬, 下條信弘：メチル水銀曝露によるラット肝臓中 Mn 結合タンパク質の酵素活性低下と肝臓中 Mn 含量の減少. 第 72 回日本衛生学会, 2002.
18. 熊谷嘉人, 皮静波, 山内博, 吉田貴彦, 孫貴範, 下條信弘：5 価無機ヒ素慢性曝露による NO 合成酵素の機能障害は全身性 NO 産生低下と血管収縮を引き起こす. 第 13 回日本微量元素学会, 2002.
19. 新開泰弘, 熊谷嘉人, 雨宮正浩, 西原勇也, 菊島真, 若山利彦, 下條信弘：哺乳類

における 2,4,6-トリニトロトルエンの脱ニトロ化反応を触媒する酵素. フォーラム 2002 : 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2002.

20. 小泉利恵, 田口恵子, 杉本里香, 下條信弘, 熊谷嘉人 : ディーゼル排出微粒子成分フェナントラキノンと生体内抗酸化物ジヒドロリポ酸の相互作用による Cu,Zn-SOD の機能障害. フォーラム 2002 : 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2002.
21. 杉本里香, 石井哲郎, 下條信弘, 熊谷嘉人 : ディーゼル排出微粒子成分フェナントラキノンによる抗酸化系タンパク質の特異的分解. フォーラム 2002 : 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2002.
22. 田口恵子, 熊谷嘉人, 孫洋, 小出幸絵, 堀口聡美, Arthur K. Cho, John R. Froines, 下條信弘 : ディーゼル排出微粒子に含まれるキノン系化合物による血管収縮作用とそれに関わるメカニズム. フォーラム 2002 : 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2002.
23. 孫洋, 熊谷嘉人, 田口恵子, 菊島真, Arthur K. Cho, John R. Froines, 下條信弘 : ディーゼル排出微粒子成分 1,2-ナフトキノンによる常在型 NO 合成酵素活性の阻害と内皮依存性血管弛緩の抑制. フォーラム 2002 : 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2002.
24. 田口恵子, 孫洋, 下條信弘, 熊谷嘉人 : 大気中微小粒子成分 9,10-フェナントラキノンはスーパーオキシド依存性の血管収縮を引き起こす. 第 73 回日本衛生学会, 2003.
25. 菊野庄太, 田口恵子, 下條信弘, 熊谷嘉人 : 大気中微小粒子成分 1,2-ナフトキノンは気管収縮を引き起こす. 第 73 回日本衛生学会, 2003.
26. 日吉孝子, 高野裕久, 柳澤利枝, 市瀬孝道, 下條信弘, 熊谷嘉人 : 大気中微小粒子成分 9,10-フェナントラキノンの経気道曝露による催炎症作用. 第 73 回日本衛生学会, 2003.
27. 熊谷嘉人, 皮静波, 孫洋, 山内博, 吉田貴彦, 相川浩幸, 孫貴範, 石井哲郎, 下條

信弘：中国における介入研究：飲料水改善により慢性ヒ素曝露住民の生体内  
cGMP 濃度は上昇する. 第 73 回日本衛生学会, 2003.