

平成24年度全国油症治療研究班会議より〔その2〕

(油症患者さんにおける症状とダイオキシンとの関連などについての報告)

長崎大学皮膚科の清水和宏先生は油症患者血中Heat Shock protein 60の検討について報告されました。

<報告内容>

高PCB血症を示すカネミ油症患者さんはPCBによる酸化ストレスの影響を受けていますが、酸化ストレスはHeat shock protein (Hsp) に誘導をかけると考えられています。今回、Hspの中でもHsp60に注目し、油症認定患者さんと正常健常人血清を用いてHsp60を測定しました。油症認定患者さん35名と年齢を合わせた健常人35名において、Hsp60は油症認定患者血清中で 2.269 ± 0.220 ng/ml、対照群では 2.466 ± 0.059 ng/mlの値を示し有意差を認めませんでした。また血清TNF- α とも相関を認めませんでした。

九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センターの小池雄太先生は油症認定患者におけるIL-21の検討について報告されました。

<報告内容>

Th17細胞が新規のヘルパーT細胞サブセットのひとつとして報告され、この細胞の分化にダイオキシン類の受容体であるAryl hydrocarbon receptor が関与していることが報告されています。さらに、長崎県玉之浦地区油症認定患者さんにおいて、血清中IL-17値の上昇が確認されています。今回、Th17細胞自己増殖サイトカインであるIL-21に関して検討を行いました。その結果、油症認定患者さん39名、健常人37名において血清中IL-21はそれぞれ 94.3 ± 79.0 pg/ml、 135.4 ± 96.0 pg/mlで、有意差をもって油症認定患者血清中IL-21は減少していました。

長崎大学保健学の川崎涼子先生は長崎県油症検診者の骨代謝マーカーと骨密度について報告されました。

<報告内容>

2009年-2011年の長崎県油症検診者について、骨代謝マーカー(血清骨型ALP、尿中NTX、血清TRACP-5b)と前腕骨骨密度、踵骨Stiffness Index、身体計測値の関連を検討しました。各検査値は3年間の受検者の最新値を用い、40歳以上の男性129名(認定者58名、未認定者71名)と55歳以上の骨粗鬆症治療歴のない女性106名(認定者73名、未認定者33名)を分析の対象としました。

男性認定者では、血液PCB濃度と、前腕骨骨密度のZスコアに正の相関関係がみとめられました($r=.287$, $P=0.02$)。また、骨代謝マーカーの血清TRACP-5b(411.4 ± 195.4 mu/dl, $P=0.032$)の平均値は、未認定者に比べて高値を示しました。

女性認定者では、血液PCB濃度と前腕骨骨密度、踵骨Stiffness indexに関連はありませんでした。骨代謝マーカー血清TRACP-5b平均値は、未認定者に比べて低値(449.4 ± 193.9 mu/dl, $P=0.011$)を示し、骨粗鬆症未治療者のみの者でも低値を示しました。

カネミ油症において、男性では血液PCB濃度と前腕骨骨密度に正相関関係があり、男女とも骨代謝マーカーは影響を受けている可能性が残ると考えられましたが、骨粗鬆症や骨折リスクとの関連については今後の検討が必要です。

九州大学整形外科の福士純一先生は油症一斉検診における骨密度の解析について報告されました。

<報告内容>

2010年度全国油症一斉検診の受診者448名において骨密度を測定し、ダイオキシン類濃度との関連について検討しました。認定者は280名、未認定者は168名。福岡県166名、長崎県202名、その他の県が80名でした。男性は197名(平均63.6歳)、女性251名(平均64.3歳)でした。

男性で8名(4.1%)、女性で81名(32.3%)にYAM70%未満の骨密度低下を認めました。認定者と未認定者の間で、骨密度に有意な差はありませんでした。骨粗鬆症と判定された女性81名のうち、骨粗鬆症の治療を受けたことがあるのは23名(28.3%)で、55名(67.9%)は骨粗鬆症の治療歴がありませんでした。男性では8名すべてが骨粗鬆症の治療を受けていませんでした。

骨密度のうちTスコアは男女ともに、年齢およびダイオキシン類濃度と負に関連する傾向を認めました。Zスコアとダイオキシン類濃度との間には、明らかな負の関連を認めませんでした。

骨密度検査の判定結果をもとに、受診者へ治療を推奨する必要があると考えます。

裏面もお読みください。→

(ダイオキシンが生体に及ぼす影響を調べる研究に関する報告)

東京大学社会医学専攻の松本伸哉先生はダイオキシン類の半減期及び異性体間の関係に関する研究について報告されました。

<報告内容>

PCDFの半減期の推定式を作成する方法を応用し、PCDF濃度へ影響を与える項目を調査しました。PCDF濃度は、体重の変動と、血中脂質濃度の変動とに關係が認められました。血中脂質濃度の変動は、食事の影響を受けている可能性が考えられました。PCDF濃度は現在、血中脂質に含まれる濃度として表現されていますが、それは、全血あたりの濃度として表現するよりも変動が小さくなること示されました。また、血中脂質濃度は半減期との關係も認められました。

ダイオキシン類の異性体に関して、いくつかの分析を実施し、異性体間で代謝により別の異性体に変化している可能性が推察されました。

九州大学薬学部の山田英之先生はダイオキシンの周産期曝露における性未成熟と子育て破綻の機構について報告されました。

<報告内容>

高毒性ダイオキシンが周産期の児の種々の脳下垂体ホルモンを障害して、発育不良や性未成熟を惹起することを見出しつつあります。発育不良には成長ホルモンの低下が、また、成長後にまで継続する性未成熟の固着には黄体形成ホルモンの低下が重要と推定しています。また、障害の原因は児への影響に止まらず、育児母の脳下垂体ホルモン（プロラクチン）への影響を介して、育児母が破綻する可能性も浮上してきました。

九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センターの古賀沙緒里先生は皮膚におけるダイオキシン受容体AhRの新規標的遺伝子の探索について報告されました。

<報告内容>

ダイオキシン類の受容体として知られているAhRの新規標的遺伝子の探索を行いました。正常ヒト表皮角化細胞およびヒト表皮細胞株であるHaCaT細胞を用いて検討した結果、CCL5/RANTESというケモカインが、AhRの活性化に伴い有意に減少することが明らかになりました。CCL5は炎症部位にT細胞や好酸球などを遊走させる役割を担っています。このCCL5の減少はmRNAおよびタンパク質レベルで認められており、AhRリガンドの濃度依存的な減少を示しました。

九州大学環境発達医学研究センターの高尾知佳先生は一塩基多型（SNPs）依存的なAHRの転写抑制について報告されました。

<報告内容>

AHRとはダイオキシン類などにより活性化される転写

因子です。現在AHRの発現上昇は様々な癌：肺癌、膵癌で報告されています。またAHRの一塩基多型（SNP）と発癌リスクについても肺癌や乳癌で報告されています。しかし、癌におけるAHRの発現上昇の機序は明らかとはなっていません。本研究では、AHRの発現を制御するAHRプロモータ上のSNPs解析を行いました。AHRプロモータ上の-130bpSNP T/TはC/Cに比べ約1.75倍転写亢進が観察されました。SNPの違いにより転写抑制因子NF1Cの結合強度が異なり、その結果AHRの転写量に違いが生じる事を明らかにしました。また子宮体癌検体においても正常に比べAHRの発現が高い事がわかりました。この事から、AHRプロモータ上のSNPがAHRの転写を制御していることが明らかとなりました。現段階でAHRプロモータ上のSNPの違いは健常人と油症患者間で差異はないことが分かっており、今後、このSNPを持つ患者の種類及び重症度について検討していく予定です。

九州大学皮膚科の高原正和先生はアーティチョークがヒト表皮ダイオキシン受容体AhRを介して酸化毒性を減弱させることについて報告されました。

<報告内容>

アーティチョーク抽出物であるシナロピクリンをヒト表皮細胞と培養すると、そのダイオキシン受容体AhRに結合し、核内への移行を誘導することがわかりました。このAhRの活性化は、さらに抗酸化システムであるNrf2やSirt1を活性化し、抗酸化酵素Nqo1を産生させます。近年、紫外線がAhRを活性化して、炎症を引き起こすことが分かってきました。そこで、紫外線をヒト表皮細胞に照射したところ、活性酸素や炎症性サイトカインが産生されましたが、シナロピクリンを加えると、これらの反応を低減できることが判明しました。これらの結果から、シナロピクリンはAhRを介して抗酸化作用を発揮できることが明らかとなりました。