

## 平成28年度全国油症治療研究班会議より〔その2〕

## 油症の病態解明のため研究を行っています。

九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学専攻分野の石井祐次先生は、ダイオキシン曝露による周産期の母子への影響について動物実験を行い、その結果を報告されました。

## ＜報告内容＞

我々は、妊娠動物のダイオキシン曝露が、周産期の母子において複数の脳下垂体ホルモンレベルを低下させ、これが原因となって母の子育て能力や出生児の健全な発育が抑制されることを明らかにしつつあります。しかし、脳下垂体ホルモン抑制の機構ならびに障害との因果関係の詳細は未解決のままです。最近、これらの解決に向けた取り組みとして、ダイオキシンの毒性発現に重要と考えられる芳香族炭化水素受容体(AhR)の欠損ラットを新規に作成し、母子の脳下垂体ホルモン抑制に基づく発育障害に対するAhR活性化の寄与を検討しました。種々の解析により、ダイオキシン曝露による脳下垂体ホルモン減少とこれに基づく発育障害がAhR活性化に関わっている可能性が明らかになりました。

九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学専攻分野の石井祐次先生は、実験動物において、強毒性ダイオキシンであるTCDDが引き起こす次世代の性の未成熟に対して有効な栄養成分を見出されました。

## ＜報告内容＞

強毒性ダイオキシンである2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)は、妊娠ラットへの低用量曝露によって胎児期に性ホルモン合成を低下させ、出生・成長後における性成熟を障害します。我々は今回、TCDDによるこれらの次世代障害の回避方法を検討した結果、栄養成分であるリポ酸(生体機能に不可欠な成分で体内合成が可能なビタミン様物質)およびビタミンB1(チアミン)に障害改善効果があること、ならびにチアミンの効果はリポ酸に比べて明らかに小さいことを見出しました。さらなる解析により、リポ酸の改善効果にはTCDD依存的な胎児脳内のリポ酸減少に基づく低エネルギー状態、ならびに胎児の発育に必須である葉酸代謝系の異常が寄与する可能性が浮上しました。

## 油症の治療開発研究を行っています。

九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センターの辻学先生は、表皮細胞におけるAryl Hydrocarbon Receptor sig-

nalngの情報伝達を制御する因子について報告されました。

## ＜報告内容＞

Aryl Hydrocarbon Receptor (以下、AhR) signalingは、AhRにダイオキシン類をはじめとする様々なリガンドが結合することによって活性化されます。これまでの研究で、AhRは表皮細胞に豊富に存在し、AhR signalingは薬物の代謝、酸化ストレスの調節、細胞の分化・増殖に重要な働きをすることが明らかになりました。そこで今回我々は、表皮細胞におけるAhR signalingを制御する因子について研究を行い、AhR signalingを増強する因子、抑制する因子について検討を行いました。AhR signalingの制御機構を明らかにすることは、油症患者における病態把握に非常に重要であると考えられます。

九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野の内博史先生は、FICZの表皮バリア機能の改善効果について報告されました。

## ＜報告内容＞

アトピー性皮膚炎では表皮におけるフィラグリン(表皮の顆粒細胞で産生されるタンパク質の一種)の発現が低下しており、角層のバリア機能障害の原因となっています。我々はFICZ(トリプトファンの紫外線代謝物)が芳香族炭化水素受容体(Aryl Hydrocarbon Receptor; 以下AhR)を介して培養表皮角化細胞のフィラグリンの発現を増強させることを見出しました。そこでNc/Ngaマウスによるアトピー性皮膚炎モデルを作成し、FICZ含有軟膏を塗布したところ、経表皮水分蒸散量の低下を認め、バリア機能が改善することを証明しました。

九州大学大学院附属総合コホートセンターの古賀沙緒里先生は、AhRリガンドが創傷に与える影響について報告されました。

## ＜報告内容＞

本研究では、ダイオキシン受容体として知られているAhRの内因性リガンドである、FICZが創傷治療に与える影響を検討しました。まず、表皮細胞に作成した無細胞領域の縮小に与える影響を検討した結果、FICZは濃度依存的に縮小を促進しました。マウスを用いた検討でも、FICZには対照群と比較して有意な創傷治療促進効果がみられました。また、このFICZによる創傷治療の促進メカニズムとしてAhR依存的経路と非依存的経路が存在することも見出しました。以上より、創傷治療を顕著に促進するAhRの新たな一面が示されました。

裏面もお読みください。→

九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センターの安松真麻さんは、AhRの阻害作用を有する生薬のスクリーニングを行い、その結果を報告されました。

#### <報告内容>

8種類の生薬についてヒト培養表皮細胞を用いて調べたところ、ソヨウにAhRの抑制効果がありました。また、ソヨウの成分であるペリルアルデヒドおよびペリルアルコールにも著しいAhR抑制効果が認められました。ソヨウはシソ科シソの葉であり、優れた防腐・殺菌作用があることが知られています。今後はソヨウおよびその成分がどのようなメカニズムでAhRを抑制するのか検討する予定です。

九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センターの三苦千景先生は、桂枝茯苓丸を用いた治療の有効性について報告されました。

#### <報告内容>

桂枝茯苓丸（けいしぶくりょうがん）は漢方薬の一種で桂皮（けいひ）、芍薬（しゃくやく）、桃仁（とうにん）、茯苓（ぶくりょう）、牡丹皮（ぼたんぴ）の成分を含み、子宮内膜炎などの炎症性疾患、月経不順、月経痛、更年期障害、打撲症、冷え症の治療に使用されます。その生薬の有効成分は基礎的研究において抗酸化ストレス作用を有することが明らかになりました。これを受け、2015年7月から油症患者さん52名を対象に九州大学病院、長崎県五島中央病院の油症外来で桂枝茯苓丸内服による臨床試験を行いました。ご参加いただいたのは男性23名、女性29名で3ヵ月間桂枝茯苓丸を内服していただき、2016年3月に終了しました。現在、投与前後における末梢神経、皮膚、呼吸器症状、全身倦怠感に関する自覚症状の変化と、血液中の酸化ストレス、抗酸化ストレスマーカーの動きについて解析を行っています。

中村学園大学栄養科学部の太田千穂先生は、豆類由来のメトキシイソフラボンが体内でどのように代謝されるか、また、大豆食品の抗酸化活性について検討され、報告されました。

#### <報告内容>

「カネミ油症の手引き」では、患者さんの食生活の留意点として、抗酸化活性（活性酸素の活動を抑制する特性）を有する食品をバランスよく摂取することを推奨しています。その中の大豆には機能性成分として有名なイソフラボン（ゲニステイン、ダイゼインなど）があります。本研究では、豆類の微量成分メトキシイソフラボン（グリシテイン）のラット肝における代謝と代謝物の抗酸化活性を調べ

ました。その結果、主代謝物として、一水酸化体や一脱メチル化体が生成されました。また、抗酸化活性は、代謝物を多く含む方が強いことが示唆されました。一方、種々の大豆食品について抗酸化活性を調べた結果、強弱の差はあるもののいずれも活性が検出され、イソフラボン類が抗酸化物質として寄与することが示唆されました。

#### 患者さんの体力測定を行いました。

九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センターの河本五月さんは、患者さんの筋力測定と体力バランスについて行われた調査について報告されました。

#### <報告内容>

全身倦怠感・関節痛といった自覚症状はいまだに50%の油症患者さんに認められています。慢性的な上記症状と筋力の低下に焦点を当て、平成27年度福岡県油症検診で筋力測定を実施し、体操DVDを上映しました。握力、足趾筋力、ファンクショナルリーチ（動的バランス能力で転倒の危険性を予測する指標）、4M歩行（4メートルを歩く速度で足趾筋力の指標）の4項目を測定しました。さらに、個人の体力バランスグラフを作成し、それぞれの体力要素について検証しました。その結果、体力水準には個人差が大きく、水準の高い人もいらっしゃいましたが、多くの方は低い水準で、慢性的な倦怠感による活動量の低下が影響を与えていると考えられました。筋力測定は、個人の体力バランスを把握するために有用であり、患者さんの意欲の喚起にも繋がると考えています。

### お知らせ

#### 体操DVD、パンフレットを作成しました。

これまでの聞き取り調査などで、転倒等による骨折や、関節の痛みの訴えが多くあったため、油症センターではこれらの予防について考え、座ったままでできるストレッチと体操を含めたいきいき体操DVD、パンフレットを作成いたしました。体操DVD、パンフレットについてご興味のある方、さらに詳しい説明をお聞きになりたい方は、九州大学病院油症センター（092-642-4206）へお電話ください。折り返しこちらからお電話いたします。



問い合わせ先：全国油症治療研究班 班長 古江 増隆（ふるえ ますたか）  
〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1 九州大学医学部皮膚科教室  
TEL 092-642-4206/FAX 092-642-5600