

平成24年度全国油症治療研究班会議より〔その3〕

（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）

熊本保健科学大学の吉村恵先生はダイオキシンの末梢および脊髄感覚情報伝達に及ぼす影響の解析について報告されました。

<報告内容>

油症患者さんの多くが手足の痺れや感覚麻痺または鈍麻を訴えられることがあります。これらの症状の発生機序として末梢神経の何らかの異常が関与している可能性があります。未だその実体は不明です。そこで、慢性的にダイオキシンを投与したラットを作製し、投与後10日目に後根神経節を取り出し記録用のチェンバーにセットし、神経節のA β 、A δ 及びCニューロンから記録を行い、後根刺激によって誘起される逆行性の活動電位を記録して変化を解析しました。また、末梢神経の異常によって脊髄後角での感覚情報伝達にも可塑的な変化が起こっている可能性も合わせて調べました。

刺激から活動電位までの潜時と後根の長さから各々の線維の伝導速度を知ることができます。実験の結果A δ 及びC線維の伝導速度には正常ラットのそれと相違は見られませんでした。A β 線維の伝導速度は有意に低下していました。正座をしたときに感じるしびれ感はA β 線維などの太い線維の機能異常によって起こると考えられており、本実験で得られた結果はこのことと矛盾しません。

次に、脊髄後角において如何なる可塑的な変化が生じているかを検討しました。自発性のEPSCの頻度および振幅には相違は見られませんでした。また、後根刺激によって誘起されるA δ とC線維誘起のEPSCにもあきらかな変化は観察されませんでした。このことは脊髄内では明らかな異常が生じていない事を示唆しますが、末梢と異なりBlood Brain Barrierによって守られていることから、もう少し長期に渡って検討する必要があると考えます。

中村学園大学の太田千穂先生（古賀信幸研究室）はPCB149代謝におけるCYP3A酵素の関与について報告されました。

<報告内容>

PCB代謝を触媒する酵素としてチトクロムP450（CYP）のうち、CYP1A、CYP2BおよびCYP2Aが知られています。今回新たにCYP3A酵素の関与を明らかにするため、CYP3Aの誘導剤および阻害剤を用いてラットでのPCB149代謝に及ぼす影響を調べました。その結果、主代謝物の5-OH体と微量代謝物の4,5-diOH体の生成が、顕著に促進されたり、阻害されたりしました。この結果から、PCB149の代謝にCYP3A酵素が関与することが示唆されました。

九州大学歯学部の門野内聡先生はベンゾピレンがヒト歯根膜細胞の骨芽細胞分化に及ぼす影響について報告されました。

<報告内容>

カネミ油症の患者さんにおいて、歯周病進行の指標である歯周ポケットの深化傾向が認められることが長期の研究結果により分かっています。歯周病では、歯の周囲の骨が吸収して形成が抑制されることによって、歯周ポケットが深化し、病態が進行していきます。このことから、油症の原因とされるダイオキシン類が骨の形成に影響を及ぼして、歯周ポケットを深化させていると仮説を立てました。この研究では、ダイオキシン類の一つであるベンゾピレン（BaP）を用いて、歯と骨の間に存在するヒト歯根膜細胞（HPDLC）に与える影響について検討しました。

BaPで刺激したHPDLCを用いて解析した結果、無刺激のHPDLCと比較して骨関連遺伝子の発現および骨形成の機能が抑制されていました。以上の結果から、BaPはHPDLCにおいて骨形成を抑制することが示唆されました。

九州大学呼吸器科の濱田直樹先生はダイオキシン類によるマウス肺傷害モデルの作成とその解析について報告されました。

<報告内容>

マウスにダイオキシン類を経気管的に直接肺に投与することにより、肺傷害の動物実験モデルの確立を目指しました。方法としては、Benzo[a]pyren（BaP）をマウスに経気管的に投与し、組織、気管支肺胞洗浄（BAL）液の解析を行いました。併せて、麦門冬湯を経口投与し、その効果を検討しました。結果、BaP投与群では、BAL液中の総細胞数、蛋白濃度の上昇を認め、また組織学的には気管支上皮に多数のムコ多糖類を認め、気道分泌物の増加を表すと考えられました。しかし毎回同程度の病変を作成することはできませんでした。麦門冬湯による抑制効果は限定的でした。BaP経気管投与により、気道分泌物が増加するマウスモデルを作成しましたが、再現性に問題があり、動物実験モデルとしては、まだ改善が必要であると考えられました。

裏面もお読みください。→

九州大学薬学部の武田知起先生は①マウス肝臓セレン結合性タンパク質のダイオキシン毒性における役割、②ダイオキシンによる胎児ゴナドトロピン合成障害：エピジェネティック制御への影響について報告されました。

<報告内容①>

これまでの研究成果により、ダイオキシン類は肝臓のセレン結合性タンパク質 (SeBP) の発現を顕著に増加させることを見出しています。この研究は、これの毒性学的意義を明らかにするために、SeBPノックアウト (KO) マウスを作製し、ダイオキシン毒性に対する応答性の違いを野生型マウスと比較しました。KOおよび野生型マウスにダイオキシンを処理し、体重増加抑制、肝臓肥大、胸腺萎縮ならびに酸化ストレス増大を指標として検討した結果、遺伝子欠損の有無に関わらず、全ての項目の毒性強度に違いを認めませんでした。従って、ダイオキシンによるSeBPの誘導は、毒性発現にも防御的応答にも関与しないことが示唆されました。

<発表内容②>

妊娠期のダイオキシン低用量曝露は出生児の性成熟を障害します。我々は、この障害発生機構として出生前後の児の脳下垂体におけるゴナドトロピン (LH) 低下を起点とする性ホルモン合成障害に起因することを既に突き止めています。この研究は、出生前後の脳下垂体 LH 低下を規定するメカニズムを遺伝子レベルで明らかにすることを目的としてラットを用いた実験を行いました。検討の結果、遺伝子発現を抑制する主要因子の一つであるヒストン脱アセチル化酵素がダイオキシン依存的に胎児脳下垂体内で誘導され、これを端緒として LH 低下が惹起される新規の毒性機構が見出されました。

(油症患者さんに対する治療研究に関する報告)

福岡工業大学の長山淳哉先生はクロレラによる油症の治療研究－アンケート調査の結果－について報告されました。

<報告内容>

福岡県と長崎県に居住する油症患者さん37名について、クロレラによる治療研究を行いました。これらの患者さんをA、Bの2グループに分け、Aグループ (20名) は前半の8ヶ月間、そしてBグループ (17名) は後半の8ヶ月間、毎食後2gのクロレラを摂取しました。

A、B両グループは研究開始前、研究開始8ヶ月後と16ヶ月後に採血を行うと共に、各々の健康状態についてアンケート調査に答えてもらいました。アンケート調査の項目は 1)全身の倦怠感 2)手足のしびれや違和感 3)皮膚の吹出物やニキビ 4)下痢 5)便秘 6)不眠 7)頭痛 8)腹痛 9)関節痛 10)腰痛 11)肩こり 12)咳や喀痰 13)吐き気や嘔吐 14)発汗や冷汗です。これらの各項について、愁訴がないを0、非常に多いを100として点数化してもらいました。有意水準を10%としてクロレラ摂取との関係を解析したところ、クロレラ摂取によりAグループで愁訴が低下したのは皮膚の吹出物やニキビ、頭痛、腰痛、咳や喀痰であり、

Bグループでは全身の倦怠感、下痢、便秘、腹痛、咳や喀痰、吐き気や嘔吐でした。また、A、B両グループを合わせて解析した場合、クロレラ摂取により低下した自覚症状は全身の倦怠感、下痢、頭痛、咳や喀痰でした。クロレラ摂取により悪化する症状はなかったため、当初の期待どおり、クロレラは油症の治療にある程度有効と考えられました。なお、血液のPCDFs等については分析中です。

九州大学病院メディカルインフォメーションセンターの徳永章二先生は油症に対するコレステミド (コレバイン) 内服療法の最終報告について報告されました。

<報告内容>

この研究ではコレステミドの血中PCB、PCQ及びダイオキシン類の排泄促進効果と安全性を評価するための臨床試験を行いました。この臨床試験は、同一の協力者の方にコレステミドの投与期間と無投与期間を交替で設定し、ダイオキシン類などの血中濃度変化が2つの期間で差があるかを検討するものです (クロスオーバー試験と呼ばれています)。投与期間、無投与期間はともに6ヶ月間でした。

2007年4月より2009年10月までに油症患者の方から42人 (男性 16、女性 26) が試験に参加していただき、うち39人で2回以上ダイオキシン類が測定されました。2,3,4,7,8-PCDFは無投与期間に比較してコレステミド投与期間の方が統計学的に有意な減少が見られました (片側 P=0.038)。しかし、その減少は-1.05%にとどまりました。

3,3',4,4',5-PenCB (#126) の変化は-0.42%で、統計学的に有意ではありませんでした (片側 P=0.35)。3,3',4,4',5,5'-HxCB (169) は統計学的に有意な2.16%の増加が見られました (片側 P=0.017)。投与期間中、便秘や腹部膨満感が多く報告されましたが、重大な有害作用は観察されませんでした。コレステミド投与期間には無投与期間に比較して2,3,4,7,8-PCDFの減少が確認されましたが、その減少の程度は僅かでした。