

平成25年度全国油症治療研究班会議より〔その2〕

油症検診の集計結果等から得られた油症患者さんの症状と、血中ダイオキシン類濃度との関連を調べています。油症患者さん特有の症状を見出し、治療研究に活かすために行っています。

長崎大学医歯薬学総合研究科保健学専攻の川崎涼子先生は長崎県油症検診者における血清ソマトメジンC濃度と骨密度について報告されました。

＜報告内容＞

平成24年度の長崎県油症検診者187名(男性87名、女性100名)について、血清ソマトメジンC(IGF-1)濃度と前腕骨骨密度、骨密度Zスコア、踵骨Stiffness Indexとの関連を検討しました。40歳以上の男性85名(認定者40名、未認定者45名)、閉経後の女性84名(認定者48名、未認定者36名)の分析結果を報告します。

男性では血清ソマトメジンC濃度は、認定者と未認定者間で有意差はなく、基準値内でした。また、認定者、未認定者ともに、血清ソマトメジンC濃度と前腕骨骨密度、骨密度Zスコア、踵骨Stiffness Indexとの相関関係はありませんでした。

閉経後の女性では血清ソマトメジンC濃度は、認定者と未認定者間で有意差はなく、基準値内でした。認定者では、血清ソマトメジンC濃度は、前腕骨骨密度($r=0.38$, $P=0.01$)、前腕骨骨密度Zスコア($r=0.29$, $P=0.048$)と正相関がみられました。未認定者では、いずれも相関関係はありませんでした。

健康な男女を対象とした先行研究では、血清IGF-1と骨密度の関係について、測定部位の骨の種類や分析方法により一定の見解はありません。骨代謝に関連する血清IGF-1の作用に、PCBがどのように影響しているかは、更なる検討が必要です。

九州大学大学院医学研究附属胸部疾患研究施設の濱田直樹先生は油症患者さんにおけるSP-D、SP-Aと血中ダイオキシン類の関連に関する検討について報告されました。

＜報告内容＞

肺サーファクタントは、肺胞表面を覆って肺胞の虚脱を防ぎ、呼吸を円滑に進行させている物質で、リン脂質と4種類の特異蛋白Surfactant Protein(SP)-A、B、C、Dからなり、中でもSP-AとSP-Dは、気道-肺胞系における生体防御作用などの機能も併せ持っており注目されています。血中SP-A、D濃度は既に間質性肺炎の疾患マーカーとして臨床でも使用されています。これまでの検討でBenzo[a]pyrene投与マウスモデルにてSP-Dの発現がクララ細胞やII型肺胞上皮細胞で亢進していたため、SPがダイオキシン類による肺傷害においても重要な役割を果たしていると考え、油症患者さんの血清中のSP-A、SP-Dの濃度と、油症患者の呼吸器症状、ダイオキシン類の濃度との関連を統計学的に解析しました。結果、SP-D濃度と咳嗽、喀痰と

いった症状、またSP-A濃度と一部のダイオキシン類の濃度には有意な関連が認められました。今後、更に検討していきたいと考えています。

九州大学大学院医学研究院整形外科学分野の福士純一先生は油症検診受診者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＞

2011年度全国油症一斉検診の受診者460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298名、未認定者は162名。福岡県193名、長崎県192名、その他の県が75名。男性は206名(平均63.4歳)、女性254名(平均64.0歳)でした。

その結果、1)男性で10名(4.9%)、女性で89名(35.0%)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。2)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。

女性受診者においては約3分の1の割合で骨粗鬆症が認められます。骨密度検査の判定結果をもとに、引き続き受診者へ治療を推奨する必要があります。

九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センターの塚本美鈴先生は福岡県および長崎県カネミ油症検診者における血中ダイオキシン類濃度とHbA1cの関係について報告されました。

＜報告内容＞

2007年から2011年度までの福岡県および長崎県油症検診の2011年度受診者について、PCB、2,3,4,7,8-PeCDFの濃度(2007年度~2011年度までのデータ)およびTotal TEQとHbA1c値(2011年度のデータ)の相関関係について統計的解析を行いました。複数回受診者はそれぞれの値の平均値を使用しました。本年度は油症相談員により糖尿病罹患の有無について調査を行い、すでに糖尿病の診断がつき何らかの治療を行っている方は除外しました。

糖尿病の治療状況を聞き得た合計193名の受診者について解析を行いました。認定者179名、未認定者14名。男性86名(44.6%)、女性107名(55.4%)。平均年齢65.2歳±12.6歳、中央値67歳でした。解析の結果、糖尿病の治療状況を考慮した上でのHbA1c(%)とPCB(ppb)、2,3,4,7,8-PeCDF(pg/g lipid)およびTotal TEQにはほとんど相関関係は見られませんでした。(① $HbA1c = 5.17 + 0.000616 \times 2,3,4,7,8-PeCDF$, $R^2 = 5.6$, $F=12.41$ ② $HbA1c = 5.18 + 0.0363 \times PCB$, $R^2 = 1.3$, $F=3.54$ ③ $HbA1c = 5.13 + 0.00164 \times Total\ TEQ$, $R^2 = 7.1$, $F=14.59$)

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内博士先生は血清ケモカイン濃度とダイオキシン類濃度の相関について報告されました。

<報告内容>

血中ダイオキシン類濃度が正常人と変わらない群において、血清ケモカイン濃度と血中ダイオキシン類濃度との相関を多変量解析により検討しました。TARC、IP10、IL-8、CTACK、IgE、年齢、性別、喫煙の有無を説明変数とし、ダイオキシン類濃度との相関を検討したところ、TARC濃度はPCDFs、coplanar-PCBsと有意な負の相関を示しました。

ダイオキシン類による健康影響について研究しています。

福岡女子大学国際文理学部の吉村健清先生は台南ダイオキシンプロジェクトの概況について報告されました。

<報告内容>

台湾台南において工場跡地の環境汚染による付近住民の健康影響が懸念され、2010年まで5年にわたる健康調査の結果が報告されました。その概要を紹介します。

1960年代台南市の中石化安順工場においてPCP、苛性ソーダ、塩酸等の生産がなされました。工場は1982年に閉鎖されましたが、1980年代後半から工場敷地周辺の水銀汚染、ダイオキシン汚染が相次いで判明しました。そこで周辺住民への健康影響が懸念されたので、近隣住民約3,000人を対象に健康調査が政府、台南市によって実施されました。その結果、付近住民の血中ダイオキシン平均濃度は 32.7 ± 44.4 pgWHO98-TEQDF/g lipidでした。本研究は横断研究のため、環境汚染と健康との関係を検討する際十分な配慮が必要です。

九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学専攻分野の山田英之先生はダイオキシン毒性発現機構の新展開？：ロイコトリエンB4増加とその機構について報告されました。

<報告内容>

ダイオキシン類は、芳香族炭化水素受容体を介して遺伝子発現を変動させ、肝障害等の様々な毒性を生起すると考えられています。遺伝子変動に伴う生体内成分（メタボローム）の変動が毒性発現に寄与する可能性が想定されますが、このような視点からの研究は十分ではありません。本研究では、ダイオキシンがラット肝臓メタボロームに及ぼす影響を明らかにするため、UPLC-TOF-MS装置を用いた網羅的解析を実施したところ、強力な炎症誘発物質であるロイコトリエンB4が異常に蓄積することを発見しました。

中村学園大学栄養科学部の太田千穂先生（古賀信幸研究室）は2,2',3,4',5,5'-六塩素化ビフェニル（PCB146）のin vitro代謝の動物種差について報告されました。

<報告内容>

ヒト血液の中から、PCB母化合物とともに、4-OH-PCB187、4-OH-PCB146および4-OH-PCB107などの代謝物も比較的高濃度で検出されています。今回、2番目に多く検出される4-OH-PCB146の親PCBを明らかにするため、ヒト肝ミクロゾームによるPCB146の代謝を調べ、ラットおよびモルモット肝と比較しました。

その結果、9名のヒト肝では、いずれも4-OH-PCB146が主代謝物として生成されました。この結果から、ヒト血液中の4-OH-PCB146は、PCB146から生成されることが示唆されました。一方、ラットとモルモットでは3'-OH-PCB146と4-OH-PCB146が主代謝物であり、ヒトの結果と大きく異なっていました。

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2,3,4,7,8-Pentachlorodibenzofuranが周産期児に与える影響：ラットでの解析について報告されました。

<報告内容>

我々は、最強毒性のダイオキシンである2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) 母体曝露が胎児脳下垂体ゴナドトロピン (LH) 低下を起点として性ホルモン合成を抑制し、出生児の性成熟を障害することを実証しています。本研究は、2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (PenCDF) もTCDDと同様の機構で児の成熟を障害するか否か、さらに用量依存性を精査し毒性強度の違いを正確に評価しました。解析の結果、PenCDFがLH低下等の児の障害を惹起する用量はTCDDの20倍以上であり、従来の毒性指標 (TEF; PenCDF=0.3) には周産期児への障害性が十分に反映されていない可能性が浮上しました。

九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学専攻分野の武田知起先生はダイオキシン妊娠期曝露が周産期の母子マウスに及ぼす影響について報告されました。

<報告内容>

妊娠期のダイオキシン曝露は出生児の成熟を障害します。我々は、本障害が周産期児の脳下垂体ゴナドトロピン (LH) の低下に起因することを突き止めています。さらに最近、育児母体のプロラクチン (PRL) と児の成長ホルモン (GH) 低下も障害に寄与する可能性を見出しました。しかし、これらは全てラットでの成果であるため、本研究は同様の障害がマウスでも惹起されるかを検討しました。その結果、ダイオキシンは雌雄児のGHには影響しませんでした。一方、雌児LHを抑制しました。一方、母体PRLも低下し、これと相関して生存出生児数は減少しました。以上のように、ラット-マウス間で一部異なるものの、両種共にLHやPRL低下が複合して児の成熟を障害すると考えられました。