

## 令和元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。

中村学園大学栄養科学部の太田千穂先生は、PCB異性体の代謝について検討されました。

## &lt;報告内容&gt;

2,4,6-三塩素置換ベンゼンを有する2,2',4,4',6,6'-hexachlorobiphenyl (PCB155)につき、ラット肝ミクロゾーム(Ms)による代謝を調べました。その結果、phenobarbital (PB) 前処理Msでのみ、代謝物M1が生成され、代謝活性はそれぞれ1.256 nmol/60min/mg proteinでした。次に、GC-MSの結果、M1はそのメチル誘導体の分子量が388であることから、一水酸化体であると推定されました。さらに、別途3-MeO-PCB155の合成を試み、M1と比較したところ、GC保持時間およびマスフラグメンテーションがほぼ一致しました。以上の結果から、①PCB155は、容易に3-OH体へと代謝されること、②M1の生成にはPB誘導性のCYP2B酵素が関与していることが明らかとなりました。

九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センターの辻学先生は、芳香族炭化水素受容体(Aryl Hydrocarbon Receptor: 以下、AHR)の活性化によって誘導されるオートファジーについて検討されました。

## &lt;報告内容&gt;

ダイオキシン類の受容体であるAHRは酸化ストレスを調節する因子です。酸化ストレスはオートファジーによって制御されるため、オートファジーの誘導機構にAHRが関与するかを検討しました。AHRを選択的に刺激する外因性リガンドとしてベンゾピレン、内因性リガンドとしてFICZを用いました。オートファジーが誘導されると発現するLC3Bと蛍光タンパク質GFPとの融合遺伝子を有するGFP-LC3マウスより単離された表皮細胞をベンゾピレン

とFICZを用いて刺激を行いました。その結果、ベンゾピレンではオートファジーが抑制され、FICZではオートファジーが誘導されることが明らかとなりました。

福岡県保健環境研究所環境科学部の平川周作さんは、油症患者さんの血中PCBの代謝に関して解析を行われました。

## &lt;報告内容&gt;

油症患者さんの血液中PCB異性体の蓄積パターンを解析したところ、一般の方に比べて塩素数の少ないPCB異性体は低いパターン、塩素数の多いPCB異性体は高いパターンを示すことがわかりました。これは、カネミ米ぬか油に含まれていたPCBやダイオキシン類の摂取によって体内で誘導された酵素の働きによるものと考えられます。そこで、PCBの代謝に関与する酵素を調査するため、薬物代謝酵素であるcytochrome P450 (CYP)の7つの分子種とPCBの69異性体について、コンピューターを用いてドッキングシミュレーションを実施しました。その結果、CYP2A6およびCYP2B6が多くPCB異性体の代謝に関与している可能性が示唆されました。また、代謝産物として生成される水酸化PCBの構造を予測することもできました。今後は、シミュレーションで予測された代謝反応が実際に起こり得るのかを試験管内の反応試験で確認し、PCBの代謝経路を解明していきたいと考えています。

九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学分野の石井祐次先生は、芳香族炭化水素受容体(AHR)が発達過程における精巣と性ホルモン合成に、どのように関与するのかを検証されました。

裏面もお読みください。→

## ～油症ホームページに関するお知らせ～

以下のホームページより、油症ニュースをはじめとする油症研究に関する書籍、報告集などが閲覧できます。治療に関する手引きなども掲載されておりますので、是非ご覧ください。

## &lt;油症に関するホームページ&gt;

<http://www.kyudai-derm.org/part/yusho/>

### <報告内容>

妊娠ラットへの2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)の低用量曝露は、出生児に性未成熟を惹起します。TCDDの毒性はAHRを介して起こることから、本研究では、発達過程における精巣と性ホルモン合成へのAHRの関与を、AHR欠損ラットを用いて明らかにすることを目的としました。思春期に当たる6週齢では、AHR欠損雄ラットで、テストステロン濃度が野生型ラットに比べ著しく低かったです。これに合致して、精巣でのテストステロン合成系の酵素であるシトクロムP450 17 (CYP17) タンパク質発現レベルが有意に低下し、また、第8週、11週、20週において、AHR欠損では精巣中の精子数が著しく少なかったです。AHRには思春期における重要な働きがあることが強く示唆されました。

福岡県保健環境研究所管理部計測技術課の酒谷圭一さんは、油症患者さんのPCB183キラル体について検討されました。

### <報告内容>

PCBは209種の異性体の混合物であり、19種は鏡像関係にある異性体を持ちます(キラル体、それぞれ(+)と(-)という)。キラル体は製剤中では(+)と(-)が1:1の状態が存在しますが、生物学的プロセスにより選択的に蓄積されることが報告されています。本研究では、油症一斉検診受診者の血液中PCB183を分析し、PCB183(+)の割合を算出することで、そのキラル選択的蓄積性を評価しました。その結果、PCB183(+)の割合は平均0.718であり、PCB183(+)が選択的に蓄積されることが確認されました。性別、年齢、2,3,4,7,8-PeCDF濃度およびPCBの性状をパラメータとして、PCB183(+)の割合について統計解析を行いました。いずれもPCB183(+)の割合との間に明瞭な関係性はみられませんでした。今回の調査では試料数が限られていたため、今後さらに多くのデータを集めて解析する必要があると考えます。

### 油症の治療開発研究を行っています。

熊本保健科学大学リハビリテーション学科の申 敏哲先生は、感覚異常に対する桂皮の効果を検討されました。

### <報告内容>

正弦波電気刺激(5Hz、250Hz、2000Hz)の感覚刺激による定量的閾値評価と酸化ストレス・抗酸化力の測定方法を用いて、ベンゾピレン投与ラットの感覚異常に対する桂皮の効果を検証しました。その結果、5Hz、250Hzの電気刺激周波数において、各群有意な閾値の変化はみられませんでした。2000Hzの電気刺激周波数ではベンゾピレン投与群で感覚閾値上昇がみられましたが、その閾値上昇は桂皮

の投与により抑制傾向にありました。また、ベンゾピレン投与群に対し、桂皮投与群で抗酸化力の上昇傾向がみられました。本研究の結果から、桂皮等がダイオキシン類化合物による複合中毒でみられる感覚異常の症状改善に寄与する可能性が示唆されました。

九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野の田中由香さんは、酸化ストレスに対する桂皮の有効性について検討されました。

### <報告内容>

ダイオキシン類は酸化ストレスなどにより細胞を傷害し、その老化を促進します。特に油症患者さんの皮膚では、ダイオキシン類のみでなく紫外線の影響も加わって、細胞がより大きな傷害を受けていると考えられます。これまで、桂皮の主な有効成分であるシナムアルデヒドがダイオキシン類による酸化ストレスを抑制することを明らかにしてきたことから、紫外線による傷害に対しても効果を示すか検討しました。シナムアルデヒドは表皮細胞において紫外線による酸化ストレス・DNA損傷を抑制し、マウスモデルでは慢性的な紫外線曝露による皮膚の老化を抑制しました。本研究により、シナムアルデヒドが紫外線の傷害から皮膚を保護する作用を示すことを明らかにしました。また、桂皮を含有する桂枝茯苓丸(けいしぶくりょうがん)は、油症患者さんの皮膚の酸化ストレス防止に有用だと考えられます。

### 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、油症センターでもこれらの予防について考え、体操DVD、パンフレットを作成いたしました。座ったままでできる体操です。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(092-642-5211)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 092-642-5582/FAX 092-642-5600