

令和2年度全国油症治療研究班会議より〔その2〕

油症の病態を改善する治療薬の研究を行っています。

中村学園大学栄養科学部・栄養科学科の太田千穂先生は、柑橘果皮成分ノビレチンの代謝と生理作用について検討されました。

＜報告内容＞

ノビレチン(NBL)は、抗がん作用、抗炎症作用、抗認知症作用があることで注目されています。最近では、NBLの一脱メチル化体(5-OH体、4'-OH体)および二脱メチル化体(3',4'-diOH体)が、NBLの生理作用の活性本態であると考えられています。当研究室では、これらの化合物が、ラット肝酵素のチトクロムP450(CYP)のうち、CYP1A1、1A2、2C11、3A1、3A2により代謝物として生成されることを明らかにしました。また、柑橘類(ユズ、カボスおよびスダチ)の果皮成分を分析したところ、NBLなどのポリメトキシフラボン類の含量は、ユズで最も多く、次いでカボスで多いことが明らかになりました。以上のことから、ユズやカボス果皮の摂取は体にいいものと考えられます。

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、アトピー性皮膚炎の疾患感受性遺伝子Ovo-like 1の表皮細胞におけるIL-33産生調節機能について検討されました。

＜報告内容＞

芳香族炭化水素受容体(Aryl Hydrocarbon Receptor: AHR)は、ダイオキシン類の受容体であり、この働きが油症患者さんの病態に密接に関係すると考えられています。今回、我々はこのAHRが皮膚の痒みに関連するサイトカインであるIL-33の産生にどのような影響を与えるかについて研究しました。強い痒みを特徴とするアトピー性皮膚炎の病態で重要な働きをするIL-4というサイトカインを皮膚の細胞に加えると、IL-33の発現が増加しました。また、AHRを良い方向に活性化する物質(グリテール・タピナロフ)を加えると、このIL-4によって誘導されるIL-33の産生は抑制されました。さらに、AHRによって制御されているOVOL1遺伝子がIL-33の産生の抑制には重要であることが明らかとなりました。油症患者さんでは皮膚の感覚異常が報告されていますが、今回の研究により、その機序の一部が明らかとなることが期待されます。

九州大学大学院薬学研究院細胞生物薬学分野の石井祐次先生は、2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxinによる出生児の性未成熟の機構解析: 脳の性分化と生殖腺の発達に対

する芳香族炭化水素受容体の寄与について検討されました。

＜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の毒性は芳香族炭化水素受容体(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。胎生18日目(GD18)において脳下垂体の黄体形成ホルモン(LH)産生細胞への分化に関与する因子、GATA2、Pitx1およびProp1の発現の有意な低下を認めました。AHRは胎児期の脳下垂体に作用しLH産生細胞への分化に重要な役割を示す可能性が浮上しました。また、AHR欠損ラットでは思春期の到来が遅れることも合わせて示唆されました。AHRは周産期に脳下垂体-精巣系を制御し、性ステロイド合成に関与することで、脳の性分化に重要な働きを果たす可能性が示唆されました。

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科保健科学分野の佐藤克也先生は、ベンゾピレン投与によるHTLV-1感染T細胞株とヒト樹状細胞株における変化について検討されました。

＜報告内容＞

福岡県北九州市小倉北区(事件発生当時は小倉区)にあるカネミ倉庫株式会社で作られた食用油(こめ油・米糠油)「カネミライスオイル」の製造過程で、脱臭のために熱媒体として使用されていたPCB(ポリ塩化ビフェニル)が、配管作業ミスで配管部から漏れて混入し、これが加熱されてダイオキシンに変化しました。このダイオキシン油を摂取した人々に、顔面などへの色素沈着や塩素挫瘡(クロロアクネ)など肌の異常、頭痛、手足のしびれ、肝機能障害などが起こりました。令和元年12月末現在の認定患者数は2,331名で、そのうち長崎県の患者数は975名で、多くの患者が五島市玉浦町と奈留島に集中しています。

我々は同地域がHTLV-1感染率が高い地域であることに注目し、HTLV-1に感染しているが発症していないキャリアーのT細胞株とヒト樹状細胞株にダイオキシン類似物質であるベンゾピレンを投与し、その細胞株における細胞の変化とmRNAレベルでの変化について検討しました。ベンゾピレン投与後、T細胞株とヒト樹状細胞株が細胞死することはありませんでした。一方ベンゾピレン投与したT細胞株で遺伝子活性が上昇した遺伝子は1164個、逆に低下

裏面もお読みください。→

した遺伝子は979個、逆にヒト樹状細胞株で遺伝子活性が上昇した遺伝子は754個、逆に低下した遺伝子は846個でした。現在ベンゾピレン投与前後のHTLV-1感染細胞株での変化、特に芳香族炭化水素受容体（Aryl Hydrocarbon Receptor：AHR）に関連する遺伝子について検討を行っています。

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、Myelin proteins を用いたベンゾピレン投与ラットでの生薬の効果について検討されました。

<報告内容>

ベンゾピレン投与ラットに対するケイヒの効果を、感覚刺激による定量的閾値評価法、酸化ストレス・抗酸化力の測定法、Western blot法を用いて検討しました。その結果、Aβ神経線維と関連を示す2000Hzの電気刺激周波数でベンゾピレン投与群の感覚閾値が有意に上昇し、その閾値上昇はケイヒの投与により有意に抑制されました。酸化ストレス度に関しては、ベンゾピレン投与群に対し、ケイヒ投与群で有意な酸化ストレス状態の改善が見られました。Western blot法を用いたタンパク質の分析では、ベンゾピレン投与群に対し、ケイヒの投与群で、神経の伝導速度と関連のあるmyelin-associated glycoproteinの発現低下の抑制、ダイオキシン類をリガンドとして活性化する受容体型転写因子であるcytochrome P450 1A1の発現増加の抑制がみられました。本研究の結果から、ベンゾピレン投与は、その毒性が触・圧覚を伝えるAβ線維に作用し、脱髄を起こすことで、感覚異常等を発生させた可能性が示唆されました。またその作用は、抗酸化作用とAHR活性化の阻害作用があるケイヒの投与により抑制されることで、感覚異常が改善され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、BaicaleinがSrcのリン酸化を抑制し、NRF2-HMOX1 systemを増強することによってbenzo[a]pyreneの毒性を緩和することについて検討されました。

<報告内容>

環境汚染物質の多くは、ダイオキシン受容体である芳香族炭化水素受容体（Aryl Hydrocarbon Receptor：AHR）を介して皮膚細胞を障害します。生薬黄芩の有効成分Baicalein (BAI) はAHRリガンドの作用に拮抗することから、本研究では環境汚染物質benzo[a]pyrene (BaP) の障害に対するBAIの影響の評価と、その作用機序の解明とを目的としました。表皮細胞の解析により、BAIがSrcリン酸化の抑制を介したAHR経路の阻害と、NRF2-HMOX1抗酸化経路の活性化によって、BaPによる炎症・酸化ストレスから皮膚を保護することを明らかにしました。またBAIを含む方剤も同様の作用を示し、炎症初見の強い油症患者さんに対しては、BAIを含む黄連解毒湯とシナamaldehyde (Cinnamaldehyde) を含む桂枝茯苓丸を組み合わせることで、より大きな効果が得られると期待されます。

油症患者さんの死因調査を行って、健康被害を解析しています。

国立循環器病研究センターの小野塚大介先生は、カネミ油症患者さんの死因調査の進捗状況について報告されました。

<報告内容>

全国油症治療研究班では、「カネミ油症に関する施策の総合的な推進に関する法律」に基づき実施されている「カネミ油症検診事業」の一環として、油症患者さんの死因調査を実施しております。我々はこれまで、40年間の追跡調査を実施した結果、一般の方と比較して、男性の油症患者さんでは、全がん、肺がん、肝がんの死亡リスクが高いことを明らかにしました（Onozuka D, et al. *Am J Epidemiol.* 2009；169：86-95.）。このことから、油症患者さんの予後を追跡調査していくことは、ダイオキシン類の長期的な健康影響を明らかにする上で不可欠であり、今後の油症対策につながるものと期待されています。

現在、厚生労働省、各都道府県、各市区町村、油症相談支援員等の関係者の皆様のご協力をいただきながら、50年間の追跡調査を実施しております。その結果、追跡対象者1,664名のうち、2017年12月31日時点での生死の確認ができた方が1,563名（93.9%）、生死不明の方が101名（6.1%）となっております。

なお、生死不明者については、現在も追跡調査による生存確認を進めているところですので、引き続きご協力賜りますようお願い申し上げます。

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、体操DVDと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。ご興味のある方は、九州大学病院油症センター（092-642-5211）へご連絡ください。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 辻 学（つじ がく）

〒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