

## 令和3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。

九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センターの村山直也先生は、カネミ油症患者さんの感覚異常とアーテミンの関係性について検討されました。

## &lt;報告内容&gt;

私たちは油症患者さんを対象に皮膚の末梢神経に影響を与える因子が病状にどのように関与するかを検討してきました。その中で、油症患者さんは皮膚の温度を知覚する感覚が鈍いことを確認しました。私たちは感覚異常の原因を研究することで油症患者さんの症状軽減の治療に繋がりたいと考えました。そこで神経栄養因子であるアーテミンに注目し、油症患者さんの血中濃度を測定しました。

アーテミンは神経障害の回復に関わるほか、アーテミンが低下すると温熱や触覚を感じにくくなります。油症患者さんの血液中アーテミン濃度は対照の方と比較し明らかな違いは認めませんでした。一方で血中ダイオキシン(PCQ)濃度の高い方は血中アーテミン濃度が高い傾向にありました。以上の結果から、油症患者さんの血中アーテミンは皮膚知覚異常の原因というよりは、むしろダイオキシンによる神経障害の回復に関わる可能性が示唆されました。

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、抗炎症性サイトカインIL-37の産生が皮膚に与える影響について検討されました。

## &lt;報告内容&gt;

IL-37は、細胞内活性と細胞外活性を併せ持つ抗炎症性サイトカインであり、炎症性サイトカインの産生を抑制します。したがって、IL-37は数多くの炎症を抑制することが期待されており、IL-37を標的とした新たな治療戦略が期待されますが、皮膚におけるIL-37の産生機構は不明な

点が多くあります。今回我々は、IL-37の発現が、芳香族炭化水素受容体(Aryl Hydrocarbon receptor: AHR)によって制御されていることを明らかにしました。油症では、ダイオキシン類による炎症性サイトカインの産生が病態形成に深く関わっています。今後、IL-37の発現を増加させる薬剤によって、油症の症状が緩和される可能性が期待されます。

九州大学病院歯内治療科の友清 淳先生は、AhR(芳香族炭化水素受容体)の活性化が歯根膜細胞に及ぼす影響について検討を行われました。

## &lt;報告内容&gt;

我々はこれまでにカネミ油症検診を通じて、カネミ油症患者さんでは歯周ポケットが深化する傾向を明らかにし、歯周病が進行しやすい可能性を指摘してきました。そのメカニズムを明らかにするため、ヒト歯根膜細胞を用いた解析を行い、ダイオキシン類にて活性化されたAryl hydrocarbon receptor(AhR)シグナリングにより、ヒト歯根膜細胞のMMP1遺伝子の発現が上昇する一方、歯根膜組織の恒常性維持に重要な役割を果たすCOL Iおよび $\alpha$ -SMA遺伝子発現が減少することを明らかにしました。さらに本研究では、AhRの活性化がヒト歯根膜細胞のMMP2およびMMP12発現に及ぼす影響について解析することとしました。

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、ダイオキシンと性未成熟の関係性について検討されました。

## &lt;報告内容&gt;

ダイオキシンによる出生児性未成熟の機構における芳香族炭化水素受容(AHR)の役割を明らかにするため、ダイオキシン曝露しないAHR欠損ラットを調べ、脳の雄優

裏面もお読みください。→

位の性的二型核 (SDN-POA) の体積がAHR欠損雄児において有意に小さいことが分かりました。次いで、思春期の血中テストステロン低下の機構を調べ、合成酵素シトクロムP450 17に減少傾向がありました。次に精巣重量に着目したところ、AHR欠損ラットにおいて、思春期の精巣サイズが小さい可能性が浮上しました。AHRは精巣のサイズに関係する線維芽細胞成長因子FGFおよびFGF受容体を直接あるいは間接的に調節している可能性があります。このように、AHRの脳性分化と性腺成熟における重要性が示されつつあります。

### 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、感覚異常におけるケイヒの有効性について検討を行いました。

#### <報告内容>

ベンゾピレン単回投与による急性中毒及び2週間連続曝露ラットに対するケイヒ (桂皮) の効果を検討しました。急性中毒群では200Hzの刺激で感覚閾値の有意な上昇がみられましたが、ケイヒの投与により有意に改善されました。また、酸化ストレス状態、myelin basic protein (MBP)、cytochrome P450 1A1 (CYP1A1)、myelin-associated glycoprotein (MAG) の発現についても同様に、ケイヒの投与により改善が認められました。しかし2週間連続して曝露した場合、単回投与で有効であった3 mg/kgケイヒの投与による有意な効果は認められませんでした。本研究の結果から、ベンゾピレンはA $\beta$ 線維の脱髄に伴う感覚異常等を引き起こすが、ケイヒの投与により改善される可能性が示唆されました。しかし、曝露期間によって有効な摂取濃度や期間が異なる可能性が示唆されました。

### 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。

京都府立医科大学医学・医療情報管理学講座の小野塚 大介先生は、カネミ油症患者さんの死因について解析されました。

#### <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います。

今回、我々は油症患者さんを対象に50年間の追跡調査を実施し、油症患者さんの生存状況および死因を調査しました。また、油症患者さんにおける主要死因別の死亡率について、一般人と比較して評価を行いました。

その結果、男性の油症患者さんでは、全がん (SMR:1.22, 95% CI: 1.02-1.45)、肺がん (SMR: 1.59, 95% CI: 1.12-2.19) の死亡率が、一般人と比較して高く、また女性の油症患者さんでは、肝がん (SMR:2.05, 95% CI:1.02-3.67) の死亡率が、一般人と比較して高かったことがわかりました。その他の主な死因については、顕著な傾向はみられませんでした。

なお、追跡調査については、今後も継続して実施していくことから、引き続き追跡調査へのご協力をお願いいたします。

#### 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