平成 27 年度　　総括・分担研究報告書

食品を介したダイオキシン類等の人体への影響の把握とその治療法の開発等に関する研究

平成 27 年度研究班構成員氏名

研究代表者

古江 増隆　（九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野 教授）

研究分担者

赤羽　学　（奈良県立医科大学　健康政策医学講座　准教授）

今福　信一　（福岡大学医学部皮膚科　教授）

岩本　幸英　（九州大学大学院医学研究院整形外科学分野　教授）

上松　聖典　（長崎大学病院眼科　講師）

宇谷　厚志　（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学 教授）

内　博史　（九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野　准教授）

江崎　幹宏　（九州大学大学院病態機能内科学　講師）

香月　進　（福岡県保健環境研究所　所長）

川崎　五郎　（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科　准教授）

古賀　信幸　（中村学園大学栄養科学部　教授）

申　敏哲　（熊本保健科学大学、リハビリテーション学科　准教授）

月森　清巳　（福岡市立こども病院　周産期センター長）

辻　博　（北九州津屋崎病院内科　部長）

戸高　尊　（公益財団法人北九州生活科学センター　室長）

中西　洋一　（九州大学大学院医学研究院呼吸器内科学分野　教授）

三苫　千景　（九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター　准教授）

二宮　利治　（九州大学大学院医学研究院附属総合ｺﾎｰﾄｾﾝﾀｰ研究計画管理部門　教授）

村井　弘之　（九州大学大学院医学研究院脳神経治療学　教授）

山田　英之　（九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学分野　教授）

吉田　茂生　（九州大学大学院医学研究院眼科学分野　准教授）

（五十音順）

研究協力者

石井　祐次　（九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学分野　准教授）
今村　知明　（奈良県立医科大学健康政策医学講座　教授）
今地　政美　（公益財団法人北九州生活科学センター　理事長）
上原口　奈美　（公益財団法人北九州生活科学センター　検査員）
大久保　佑美　（九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター　助教）
太田　千穂　（中村学園大学栄養科学部　講師）
梶原　淳睦　（福岡県保健環境研究所　保健科学部長）
加藤　聖子　（九州大学大学院医学研究院生殖病態生理学　教授）
神奈川　芳行　（奈良県立医科大学　健康政策医学講座　非常勤講師）
貝沼　茂三郎　（九州大学大学院医学研究院地域医療教育ユニット　准教授）
北岡　隆　（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 眼科・視覚科学分野　教授）
清原　龍士　（長崎大学病院皮膚科　アレルギー科　医員）
小木曽　俊孝　（福岡県保健環境研究所　生活化学課　主任技師）
境　泰史　（公益財団法人北九州生活科学センター　検査員）
櫻井　利彦　（福岡県保健環境研究所　企画情報管理課　課長）
新谷　依子　（福岡県保健環境研究所　生活化学課　主任技師）
世良　暢之　（福岡県保健環境研究所　病理細菌課　課長）
髙尾　佳子　（福岡県保健環境研究所　企画情報管理課　主任技師）
高橋　浩司　（福岡県保健環境研究所　生活化学課　専門研究員）
武田　知起　（九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学分野　助教）
竹中　重幸　（福岡県保健環境研究所　計測技術課　課長）
塚谷　裕子　（福岡県保健環境研究所　計測技術課　研究員）
飛石　和大　（福岡県保健環境研究所　計測技術課　専門研究員）
富村　沙織　（長崎大学病院皮膚科　アレルギー科　講師）
新谷　俊二　（福岡県保健環境研究所　企画情報管理課　専門研究員）
濵田　直樹　（九州大学大学院医学研究院呼吸器内科学分野　助教）
平川　周作　（福岡県保健環境研究所　廃棄物課　主任技師）
平川　博仙　（福岡県保健環境研究所　生活化学課　専門研究員）
広瀬　勇気　（公益財団法人北九州生活科学センター　検査員）
福士　純一　（九州大学病院整形外科　助教）
福島　直　（公益財団法人北九州生活科学センター　理事）
堀　就英　（福岡県保健環境研究所　生活化学課　専門研究員）
本多　彰紀　（公益財団法人北九州生活科学センター　次長）
松本　伸哉　（奈良県立医科大学　健康政策医学講座　博士研究員）
前畠　裕司　（九州大学大学院病態機能内科学　助教）
宮脇　崇　（福岡県保健環境研究所　計測技術課　研究員）
諸隈　誠一　（九州大学環境発達医学研究センター　特任准教授）
安武　大輔　（福岡県保健環境研究所　生活化学課　研究員）
山下　謙一郎　（九州大学神経内科　診療講師）
山本　貴光　（公益財団法人北九州生活科学センター　主幹）
吉村　惠　（熊本保健科学大学、大学院保健科学研究科　教授）

（五十音順）

目　　次

Ⅰ．平成 27 年度総括研究報告書

食品を介したダイオキシン類等の人体への影響の把握と
その治療法の開発等に関する研究……1
研究代表者　古江 増隆

Ⅱ．平成 27 年度分担研究報告書

01. 油症検診データを用いた基礎的研究……11
研究分担者　香月　進
研究協力者　櫻井　利彦，新谷　俊二，髙尾　佳子，梶原　淳睦

02. 油症患者血液中の PCDF 類実態調査……19
研究分担者　香月　進
研究協力者　梶原　淳睦，平川　博仙，堀　就英，高橋　浩司，安武　大輔，
新谷　依子，小木曽　俊孝，竹中　重幸，飛石　和大，塚谷　裕子，
宮脇　崇，櫻井　利彦，新谷　俊二，髙尾　佳子，世良　暢之，
平川　周作

03. 地域住民における血中ダイオキシン類濃度と疾病および
疾病マーカーに関する疫学調査……31
研究分担者　二宮 利治

04. 桂枝茯苓丸の効果に関する研究……35
研究分担者　三苫　千景，今福　信一
研究協力者　貝沼　茂三郎

05. 対照群健康実態調査との比較における油症患者の世代別傾向に関する研究……37
研究分担者　赤羽　学
研究協力者　松本　伸哉，今村　知明，神奈川　芳行

06. 食品を介したダイオキシン類等の人体への影響の把握と
その治療法の開発等に関する研究……46
研究分担者　吉田　茂生

07. 油症検診受診者におけるマイボーム腺欠損の 2 年間の変化……49
研究分担者　上松 聖典
研究協力者　北岡　隆

08. 長崎県油症検診における口腔乾燥に関する研究……52
研究分担者　川崎　五郎

09. 油症における甲状腺機能に関する研究……54
研究分担者　辻　　博

10. 長崎県油症認定患者における末梢血リンパ球分画の検討……60
研究分担者　宇谷　厚志
研究協力者　大久保　佑美，清原　龍士

11. 油症認定患者における soluble CD27 の検討……65
研究分担者　宇谷　厚志
研究協力者　富村　沙織

12. 油症患者における骨密度の解析……69
研究分担者　岩本　幸英
研究協力者　福士　純一

13. 末梢神経伝導速度に対するベンゾピレンの影響……75
研究分担者　申　敏哲
研究協力者　吉村　惠

14. カネミ油症患者における異常感覚/認知機能障害と
脳機能的結合変化の関連に関する研究……78
研究分担者　村井　弘之
研究協力者　山下　謙一郎

15. 油症患者の血液中ポリ塩化ビフェニール濃度に及ぼす
コレステロールの影響に関する研究……80
研究分担者　戸高　尊
研究協力者　広瀬　勇気，上原口　奈美，山本　貴光，境　泰史，本多　彰紀，
福島　直，今地　政美，梶原　淳睦，平川　博仙，髙尾　佳子

16. 油症曝露による継世代健康影響に関する研究……84
研究分担者　月森　清巳
研究協力者　加藤　聖子，諸隈　誠一

17. 生薬及び漢方方剤スクリーニングの概要……87
研究分担者　内　博史

18. カネミ油症患者のダイオキシン類異性体ごとの
濃度の変化（半減期）の変化に関する研究……91
研究分担者　赤羽　学
研究協力者　松本　伸哉，今村　知明，神奈川　芳行

19. Helicobacter pylori 除菌後の胃癌発生に対する
activation-induced cytidine deaminase およびダイオキシンの関与……99
研究分担者　江崎　幹宏
研究協力者　前畠　裕司

20. ダイオキシン類によるマウス肺障害における
surfactant protein の発現に関する検討……101
研究分担者　中西　洋一
研究協力者　濵田　直樹

21. 2,3,3',4,4',5-六塩素化ビフェニル(PCB156)の
動物肝ミクロゾームによる in vitro 代謝……104
研究分担者　古賀　信幸
研究協力者　太田　千穂

22. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin による胎児脳下垂体ホルモンへの影響と
その機構解析：aryl hydrocarbon receptor 欠損ラットを用いた検討
……109
研究分担者　山田　英之
研究協力者　石井　祐次，武田　知起

23. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin による性未成熟に対するリポ酸と
チアミンの保護効果とその機構……120
研究分担者　山田　英之
研究協力者　石井　祐次，武田　知起

Ⅲ．　研究成果の刊行に関する一覧表……128

総括研究報告書

食品を介したダイオキシン類等の人体への影響の把握と その治療法の開発等に関する研究

研究代表者　古江増隆　九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野　教授

研究要旨　油症はpolychlorinated biphenyl (PCB)とpolychlorinated dibenzofuran (PCDF)の混合中毒である。2002年度の全国検診時よりPCDFを含めた血液中ダイオキシン類濃度検査が始まり、2004年、2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (2,3,4,7,8-PeCDF)に関する項目を追加した新しい診断基準を作成した。また2012年12月に国からの要請を受け、同居家族認定者に関する条件を追補した。2015年度に新たに認定された2名、同居家族認定者と認定された14名を含めると全認定患者数は2,293名となった（2016年2月現在)。今年度、臨床・疫学的調査では、油症患者（以下、患者）の現在の症状を把握し、その症状とダイオキシン類濃度や各種検査項目との関連性について解析し、ダイオキシン類が生体へ及ぼす慢性の影響について検証した。地域住民における血中ダイオキシン類濃度と疾病および疾病マーカーに関する疫学調査を行った。桂枝茯苓丸の臨床試験を患者対象に実施した。基礎的研究では、体内に残存するダイオキシン類の生体内動態を把握し、治療法につなげるべく検証を行った。

まず、臨床追跡・疫学的調査では、2015年度油症一斉検診受診者の情報を収集・管理し、その所見を把握した。歯科や眼科検診では油症に特徴的な所見の有症率について検討した。患者の健康実態調査結果を対照群と比較し、患者の世代別傾向を検証した。血液中PCB/ダイオキシン類濃度の継時的変化について解析した。患者の骨密度・甲状腺機能・免疫機能について血液中ダイオキシン類濃度との相関を検討した。患者における異常感覚/認知機能障害と脳機能的結合変化の関連に関する検討を行った。ダイオキシン類の継世代への影響を明らかにすべく、正常妊娠を対象としてダイオキシン類の胎盤を介する胎児への移行を検証し、胎児におけるダイオキシン類の排泄経路の特徴を明らかにした。患者のダイオキシン類異性体ごとの濃度の変化（半減期）の変化を検証した。以前行ったコレスチミドの臨床試験前後の患者血液中ポリ塩化ビフェニール濃度を解析し、コレスチミドの影響を検証した。

基礎的研究では、１）Aryl hydrocarbon receptor (AhR)活性化の指標であるベンゾピレン (BaP) 誘導性 CYP1A1 発現に及ぼす生薬および漢方方剤スクリーニング、２）ダイオキシン類によるマウス肺障害における surfactant protein の発現に関する検討、４）*Helicobactoer pylori* 除菌後の胃癌発生に対する activation-induced cytidine deaminase およびダイオキシンの関与の研究、５）2,3,3',4,4',5-六塩素化ビフェニル(PCB156)の動物肝ミクロゾームによる *in vitro* 代謝、６）AhR 欠損ラットを用いて 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) による胎児脳下垂体ホルモンへの影響とその機構解析、７）TCDD による性未成熟に対するリポ酸とチアミンの保護効果とその機構、８）末梢神経伝導速度に対するベンゾピレンの影響の研究を行った。

今年度も患者代表者からなる油症対策委員会を開催し、研究成果の公表および、次年度の実態調査票の改正点の検討を行った。加えて、医療者向けのパンフレットを油症対策委員会で検討し作成した。最後に研究を通じて明らかになった様々な事実については患者への広報のため、パンフレットや油症新聞とし、発行している。また論文化したものは、日本語、英語でホームページに掲載している。

A．研究目的

PCB とダイオキシン類化合物（以下、ダイオキシン類）の混合中毒である油症が発生して 47 年が経過した。油症は人類が PCB とダイオキシン類を直接摂取した、人類史上きわめてまれな事例である。ダイオキシン類が人体にこれほど長期間にわたって及ぼす影響については明確になっていない。2002 年度の全国一斉検診にて生体内に微量に存在する PCDF の測定が始まり 14 年が経過した。健康実態調査、検診結果を対照群と比較し、これらの化学物質が油症の症状形成にいかに寄与したかを検証する。さらに、継世代への影響を解明すべく、正常妊娠を対象に母児間のダイオキシン類の移行、児の排泄経路について明らかにする。

基礎的研究では、実験動物を用いてダイオキシン類が生体に与える影響を明らかにすると同時に、様々な症状を緩和する薬剤の探索を継続する。

（倫理面に対する配慮）

研究によって知りえた事実については患者のプライバシーに十分配慮しながら、公表可能なものは極力公表する。

B．研究方法

I. 班長が担当する研究

１．班長は、九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター（以下　油症センター）センター長を兼任する。

２．班の総括と研究班会議開催

３．油症検診の実施（各自治体に委託）と検診結果の全国集計

４．油症相談員制度

健康の問題を含め、様々な不安を抱く患者の相談を行う。また、患者に対して既往歴、症状、生活習慣の聞き取りまたは文書による調査を行う。

５．台湾油症との情報交換

これまでの研究を通じて得た知識を相補的に交換し、互いの患者の健康増進につとめる。また、これからの研究の方向性を議論し、よりよい研究を目指す。

６．情報の提供

本研究を通じて得られた知識で、情報公開可能なものについては極力情報公開につとめる。パンフレット、ホームページ、油症新聞の発行、あるいは直接書面で情報を患者に伝達した。また、患者集会で説明をする。

７．検診体制の見直し

患者の症状の変遷と高齢化にあわせて検診科目、検診項目を見直す。

８．臨床試験の実施

油症患者の様々な症状を軽減するために新たな漢方方剤の臨床試験を施行する。

９．油症対策委員会の開催

患者代表者からなる油症対策委員会を開催し、研究成果の公表および次年度の実態調査票の改正点の検討、医療者向けのパンフレット案の検討を行う。

Ⅱ．九州大学油症治療研究班と長崎油症研究班が行う調査、治療および研究

１．検診を実施し、油症患者の皮膚科、眼科、内科、歯科症状について詳細な診察を行い、年次的な推移を検討する。血液検査、尿検査、骨密度検査、神経学的検査を行う。検査結果は他覚的統計手法などを用いて、統計学的に解析し、経年

変化の傾向について調査する。
２．油症患者体内に残存する PCB、PCQ や PCDF を含めたダイオキシン類を把握するために、血中濃度分析を行う。患者の症状、検査結果と血中ダイオキシン類濃度との相関について分析、検討する。
３．九州大学大学院医学研究院附属総合コホートセンターが住民対象に行う環境調査に協力し、一般対照群と油症患者の疾患、症状、血液中ダイオキシン類濃度を比較し、ダイオキシン類の慢性影響を明確にする。
４．油症の継世代に及ぼす影響に関する検討を行う。
５．PCB やダイオキシン類の体内動態を明らかにする。
６．基礎的研究では、PCB やダイオキシン類の慢性毒性の解明およびダイオキシン類の毒性を緩和しうる薬剤の探索を行う。

C．結果および考察

１．油症相談員制度

高齢化や社会的偏見により検診を受診していない患者の健康状態や近況を把握し、高齢化に伴い健康に対する不安を抱く認定患者の健康相談を行うために、2002 年に油症相談員事業を開始し、継続している。

２．情報の提示

パンフレットの更新作成、ホームページ、あるいは直接書面にて研究内容を患者に伝達した。さらに患者への情報提供のために、油症新聞を定期的に発行した。また、これまでの研究内容をひろく知らしめることを目的として、
油症の検診と治療の手引きは、
http://www.kyudai-derm.org/yusho/index.html に、
油症の現況と治療の手引きは、
http://www.kyudai-derm.org/member/index.html に、
カネミ油症の手引きは、
http://www.kyudai-derm.org/kanemi/index.html に、
油症研究 - 30 年の歩み - は、
http://www.kyudai-derm.org/yusho_kenkyu/index.html に
油症研究 II 治療と研究の最前線は、
http://www.kyudai-derm.org/yusho_kenkyu/index02.html
に、
1 年おきに福岡医学雑誌の特集号として発行している油症研究報告集は
http://www.kyudai-derm.org/fukuoka_acta_medica/index.html に
厚生労働省科学研究費補助金による研究結果は
http://www.kyudai-derm.org/kakenhoukoku/index.html にそれぞれ掲載している。

３．患者の実態把握と情報発信に関する研究

今年度の油症研究班の成果を患者団体に公表し、意見、要望を伺った。また、意見を基に次年度の健康実態調査票の改善を行った。

４．地域住民における血中ダイオキシン類濃度と疾病および疾病マーカーに関する疫学調査

平成 27 年度は、福岡県久山町に在住する地域住民 495 人（平均年齢 62 歳）を対象に断面調査を実施し、血中ダイオキシン類濃度測定のための採血と心血管病や悪性疾患、生活習慣病などの有病率調査および様々な疾病マーカー測定を行った。予定サンプル数 500 人に対し 495 人の調査を実施したこと、各調査および検査の欠損値が少ないこと（欠損率 1.4%以下）から、計画していた調査を十分達成できたと考える。今後、血中ダイオキシン類濃度の測定完了後に詳細な解析を進める予定である。

５．桂枝茯苓丸の効果に関する研究
2015年7月から油症患者を対象に九州大学病院、長崎県五島中央病院の油症外来で桂枝茯苓丸内服による臨床試験を実施した。試験が終了次第、桂枝茯苓丸内服前後に評価したVAS、QOLなどについて解析し、投与前後の血液中酸化ストレスマーカーの変動についても検証する予定である。

６．油症患者検診結果
2014 年度に実施された油症検診受診者の傾向把握のため、検診票を収集し集計を行った。検診受診者は 703 名で、50 歳以上が全体の 84.8%であった。自覚症状で最も訴えが多かったのは全身倦怠感で74.1%であった。他覚所見では、肝・胆・脾エコーの有所見率が最も高かった。

７．対照群健康実態調査との比較における油症患者の世代別傾向に関する研究
平成 20 年度実施のカネミ油症患者実態調査を油症発生前に出生していた群と発生後に出生した群に区分し、一般成人を対象に実施した対照群調査結果と比較した。油症発生前出生群と発生後出生群における「これまでにかかったことがある」疾患や症状の有症割合を比較すると、前者よりも後者において低下していた。油症発生後出生群で有症割合が高かったのは、眼脂過多、色素沈着、爪の変形、全身倦怠感、手足のしびれ等であった。多数の症状で差が見られることはなかったが、眼脂過多や色素沈着、爪の変形などの特徴的な症状で差があった。

８．油症患者における眼科的所見
平成 27 年度福岡県の一斉検診における眼科受診者 245 名（患者 201 名・未認定者 44 名）を対象に検討した。自覚症状では眼脂過多を訴える者が多かったが、その程度は軽い者がほとんどであった。他覚所見として慢性期の油症患者において診断的価値が高い眼症状である眼瞼結膜色素沈着は明らかではなかった。瞼板腺チーズ様分泌物を 1 名に認めた。全ての検査を施行し、除外項目に該当しなかった 127 名の所見を解析したところ、2014 年に発表されたドライアイ診断基準におけるドライアイ確定例が 65 名(51.2%)、ドライアイ疑い例が 3 名(2.4%)であり、68 名(53.5%)にドライアイおよびその可能性があることが明らかとなった。ドライアイは加齢の影響も考えられるため、油症との関連性についてはさらなる解析が必要である。
　その他問診結果の詳細、各種前眼部所見の詳細、マイボーム腺所見および涙液安定性評価項目の詳細については平成 28 年 1 月 8 日現在解析中である。

９．長崎県油症検診における口腔乾燥に関する研究
油症検診において、口腔乾燥の訴えのある患者について、口腔水分計を用いて口腔乾燥状態を測定した。長崎県地区における油症の認定者と未認定者を対象に、問診において口腔乾燥を訴えた患者について測定を行い分析した。口腔乾燥の訴えは 43 名にみられ、高齢者に多く、性別では女性に多かった。一方測定値に関しては 24.4 から 30.4 とばらつきがみられ、測定値と性別、年齢、認定の有無との間に相関はみられなかった。口腔乾燥感と測定値がほぼ一致しているものは 12 名で、一致率は低かった。

１０．油症検診受診者におけるマイボーム腺欠損の 2 年間の変化
マイボーム腺機能異常は油症に特異的な病態である。マイボーム腺欠損の経時的変化を評価し、マイボーム腺欠損の進行が血中 PeCDF 濃度に影響されるか検討した結果、油症検診受診者において血中 PeCDF 濃度はマイボーム腺欠損の 2 年間の変化に関与しなかった。

１１．油症患者における骨密度の解析
2010 年度全国油症一斉検診の受診者にお

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た。末梢血ダイオキシン類濃度と骨密度との関連を男女別に解析すると、居住地および body mass index で調整した場合、女性において 1,2,3,4,6,7,8-HpCDD と骨密度(Z スコア)との間に負の関連を認めた。男性においては、ダイオキシン類濃度と骨密度の間に明らかな関連は認めなかった。

１２．油症における甲状腺機能に関する研究

2015 年度福岡県油症一斉検診を受診した 239 例について甲状腺機能検査を行い、血中 PCB 濃度との関連について検討した。同居家族を含む油症患者において未認定患者に比べトリヨードサイロニンの有意の低下を認めた。血中 PCB 濃度とトリヨードサイロニンの間に有意の負の相関を認め、血中 PCB 高濃度群において低濃度群に比べトリヨードサイロニンの有意の低下を認めた。PCB のトリヨードサイロニンに対する慢性的影響が示唆された。

１３.油症患者血液中の PCDF 類実態調査

油症診定および治療の基礎資料作成のため、油症一斉検診受診者の中で血液中ダイオキシン類検査希望者の血液中ダイオキシン類濃度を測定した。平成26 年度(2014 年)の血液中ダイオキシン類濃度測定対象は、未認定者 155 名と油症認定患者のうち初回及び過去 3 年以内に測定歴の無い認定患者 249 名であった。平成 26 年度に血液中ダイオキシン類濃度を測定した油症認定患者の平均総 TEQ (WHO2005) は 61 pg TEQ/g lipid、2,3,4,7,8-PeCDF 濃度の平均は 99 pg/g lipid であった。平成 13 年から 26 年の 14 年間に血液中ダイオキシン類検査を実施した油症認定患者の実数は 907 名で前年度と比べ 52 名増加し、油症認定患者 2,277 名(平成 27 年 2 月現在)の約 39.8%の血液中ダイオキシン類濃度を測定した。内訳は男性 422 名、女性 485 名、平均年齢は 65.6 歳、血液中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度の平均は 120 pg/g lipid であった。検診受診認定患者の血液中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度の分布は 2.7～1,792 pg/g lipid と広範囲であるが、約 57%の患者は 50 pg/g lipid 未満であった。平成 13、14 年に同居家族認定者 75 名が検診を受診したが、同居家族認定者の血液中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度の平均値は 29 pg/g lipid で認定患者全体の平均値より低く、一般人に近い値であった。

１４．油症患者の血液中ポリ塩化ビフェニール濃度に及ぼすコレスチミドの影響に関する研究

コレスチミドによるダイオキシン類やポリ塩化ビフェニールの体外排泄促進が,健常人で認められたため、この報告を基に油症患者で臨床試験が行われた。この試験に参加した油症患者の血液中ダイオキシン類濃度をコレスチミド投与前と投与後で比較した結果、2,3,4,7,8-pentachlorodibenzo-furan(pentaCDF)は統計学的に有意に減少したが、その低下率は 1%程度であった。今回、ポリ塩化ビフェニールの異性体分析を行い、コレスチミドの影響を検討した結果、ダイオキシン類の結果と同様にコレスチミドによる明確な有効性は確認されなかった。

１５．カネミ油症患者のダイオキシン類異性体ごとの濃度の変化（半減期）の変化に関する研究

今回、ダイオキシン類の異性体ごとの濃度の変化率（半減期）の変化を確認することを目的とした。濃度の変化率（半減期）の変化は、濃度の対数の二階微分として評価できる。もっとも単純な二階微分を有する二次方程式に近似して、二階微分の係数を評価した。その結果、1,2,3,6,7,8-HxCDD は、二階微分は負であった。このことは、濃度は上昇から減少に変化しているか、半減期が短くなっていることを示唆する。

１６．長崎県油症認定患者における末梢血リンパ球分画の検討

長崎県油症検診受診者（認定患者（N=53)、未認定患者（N=14））におけるリンパ球サブセットの割合の変化を解析した。今回、油症認定患者は未認定患者より、CD3，4，8 陽性細胞、Treg 細胞の相対割合（%）が低く、一方 NK 細胞の相対割合（%）が高値であることを初めて明らかにした。このうち統計上有意なものは、CD3,8 陽性細胞の低下，NK 細胞の上昇であった。また、血中ダイオキシンと Treg 値の関連について検討を行ったところ、PCQ 値と Treg 細胞数に有意な相関が見られた。ダイオキシンが患者免疫機能へ影響を及ぼしていることが示唆された。

１７．油症認定患者における soluble CD27 の検討

以前の検討にて、制御性 T 細胞（Treg 細胞）より分泌される血清 IL-10 値が健常人と比べ高い傾向にあり、血清 IL-35 値が優位に高値であることを確認した。これらのサイトカインは Treg 細胞を活性化、あるいは維持するサイトカインであり、油症認定患者では Treg 細胞が活性化している可能性がある。今回、Treg 細胞で発現している血清 CD27 について、正常人との比較を行った。その結果、血清中 CD27 値は油症患者で 12023±1154 pg/ml、健常人で 16020±5066 pg/ml であり、2 群間に有意な差はなかった。

１８．カネミ油症患者における異常感覚/認知機能障害と脳機能的結合変化の関連に関する研究

安静時機能的 MRI 撮像と、機能的結合差分法によりカネミ油症患者に生じる異常感覚を生じる大脳感覚野の機能異常を検出できる方法が確立された。

１９．油症曝露による継世代健康影響に関する研究

ヒト胎児期におけるダイオキシン類の経胎盤移行と排泄に関する検討を行った。正常妊娠を対象として、分娩時と産褥期に９つの試料を採取し、ダイオキシン類濃度を測定した。その結果、ダイオキシン類の胎盤を介する胎児への移行の特徴は、臍帯血ダイオキシン類濃度は母体血濃度の約 40%であること、TEF 値が高い異性体は胎盤に移行しやすいが、臍帯血への移行は TEF 値とは関係なく PCDDs が PCDFs や Co-PCBs よりも移行しやすいことが分かった。さらに、胎児におけるダイオキシン類の排泄経路としては、胎脂、胎便、羊水中への排泄が認められたが、胎脂には最も高濃度のダイオキシン類が含まれることが明らかとなった。

２０．油症発症機構と PCB/ダイオキシン類に関する基礎的検討

１）生薬及び漢方方剤スクリーニングの概要

ヒト表皮細胞、HaCaT 細胞を用いて、aryl hydrocarbon receptor (AhR)活性化の指標であるベンゾピレン(BaP)誘導性CYP1A1発現に及ぼす生薬の影響を検討した結果、桂皮、及び桂皮を含む漢方方剤に強い AhR 阻害作用があった。

２）ダイオキシン類によるマウス肺障害における surfactant protein の発現に関する検討

ダイオキシン類によって肺障害が引き起こされるメカニズムの解明を目的に、動物実験モデルの作成を目指している。ダイオキシン類をマウスに経気管的に投与すると気道分泌物増加を認めるモデルができつつあり、その肺組織では surfactant protein の発現亢進を認めている。

３）*Helicobactoer pylori* 除菌後の胃癌発生に対する activation-induced cytidine deaminase およびダイオキシン

の関与

胃癌の発生機序において遺伝子編集酵素群の一つである activation-induced cytidinedeaminase (AID)発現が関与することが示されている。胃癌発生の主要な病因としては *Helicobacter pylori*(*H. pylori*)が挙げられるが、食生活も胃癌発生に関与することは疫学的調査により示されており、ダイオキシンなどの環境ホルモンの関与も示唆される。我々の検討では、*H. pylori* 除菌後も胃癌発生が必ずしも低下しなかったことから、酸化ストレスによる DNA 損傷との関連が示唆される AID の発現を内視鏡治療により切除した胃癌の切除材料を用いて評価を開始した。現在、101 病変（*H. pylori* 陽性胃癌 84 病変、*H. pylori* 除菌後胃癌 17 病変）の AID 免疫組織化学染色を実施した。今後、症例をさらに追加した上で、AID 発現と組織学的変化との関連について検討していく予定である。

４）2,3,3',4,4',5-六塩素化ビフェニル(PCB156)の動物肝ミクロゾームによる *in vitro* 代謝

PCB156 は、PCB153、PCB180 および PCB138 とともに高蓄積性であり、特に、油症患者の血中では、健常者の 3.9 倍の高濃度で存在することが報告されている。本研究では、PCB156 が代謝されるか否かについて、ラットおよびモルモット肝ミクロゾーム(Ms)を用いて調べた。その結果、両動物の未処理 Ms、PB 前処理 Ms および MC 前処理 Ms のいずれでも、37℃、60 min のインキュベーションでは、代謝物は全く生成されなかった。この結果は、PCB156 がヒト組織中において高濃度で検出されるという事実をよく支持していた。

５） 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin(TCDD)による胎児脳下垂体ホルモンへの影響とその機構解析：aryl hydrocarbon receptor 欠損ラットを用いた検討

これまでに、妊娠ラットへのダイオキシン曝露による性未成熟等の出生児発育障害の一端が、胎児脳下垂体の luteinizing hormone (LH) および growth hormone (GH)の発現低下に起因することを明らかにしている。本年度の研究では、ダイオキシンの毒性発現に重要である AhR の遺伝子欠損ラットを用いて、上記の胎児脳下垂体ホルモンの低下とそれに付随する発育障害に対する AhR の寄与を母体と胎児の遺伝子型の両面から検討した。ヘテロ欠損型の妊娠ラットに TCDD を処理し、同腹に混在する異なる遺伝子型の胎児それぞれについて TCDD の影響を比較した。その結果、野生型胎児においては TCDD により脳下垂体 LH および GH レベルは低下したが、欠損型胎児では影響は認められなかった。さらに、胎児精巣の性ホルモン合成系タンパク質の発現に対する TCDD の影響も AhR 欠損によって消失した。これらの胎児期への影響と合致して、成長後の雄児の交尾行動および雌児のサッカリン嗜好性は TCDD 曝露母体より出生した野生型の児において障害されたが、AhR 欠損児では TCDD による影響は認められなかった。さらに、低体重や低体長も AhR 欠損によって消失した。続いて、母体側の AhR の寄与を検討するため、野生型あるいは欠損型母体に TCDD を処理し影響を比較した。その結果、野生型母体への TCDD 曝露によって生じる雄胎児の GH mRNA 減少は、欠損型母体への同処理では低下傾向に止まった。以上の結果から、1) TCDD は胎児自身の AhR を介して胎児 LH/GH 合成を低下させ、成長後に性未成熟等の発育障害を惹起すること、ならびに 2) 雄胎児の GH 発現抑制には母体の AhR も寄与することが明らかになった。

６） 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin による性未成熟に対するリポ酸とチアミンの保護効果とその機構

我々は、妊娠ラットへの TCDD 曝露により、胎児脳下垂体の黄体形成ホルモン (LH)

低下を起点とする成長後の性未成熟が惹起することを明らかにしている。更に、TCDD は胎児視床下部において、TCA 回路の必須補酵素である α-lipoic acid (LA) と共に ATP を減少させ、TCDD 曝露母体への LA の補給によって上記の胎児 LH 低下が回復することも見出している。本研究では、エネルギー産生停滞と LH 低下に対する LA の寄与をより明確にするため、他の TCA 回路補酵素である thiamine の保護効果を検証すると共に、LA の効果や減少の機構を解析した。その結果、TCDD 曝露母への thiamine 補給によっても、胎児の ATP および LH は有意に回復したが、その程度は LA よりも弱かった。すなわち、TCDD による胎児エネルギー産生撹乱と LH 抑制には、LA 低下の寄与が大きいことが確認できた。さらに、ATP 低下と合致して、TCDD は低エネルギー状態で活性化される AMP 活性化プロテインキナーゼ (AMPK) の活性化を亢進し、母体への LA 補給はこれを完全に抑制した。さらに、LH 合成の上位制御因子であるゴナドトロピン放出ホルモン (GnRH) の受容体の発現低下も LA 補給によって改善した。AMPK は脳下垂体における LH 合成を抑制することから、TCDD はエネルギー減少を通した AMPK 活性化に基づいて GnRH 受容体ひいては LH 合成を低下させ、LA はこれに拮抗する可能性が考えられた。LA 減少の機構解析のため、胎児視床下部における LA 合成系酵素の発現変動を解析した結果、いずれの mRNA 発現量にも変化は観察されなかった。従って、TCDD は LA の合成に関わる酵素の発現変動以外の作用を通して LA を減少させ、児の障害を惹起する可能性が示唆された。

7）末梢神経伝導速度に対するベンゾピレンの影響

ベンゾピレンの末梢神経伝導速に対する作用を検討するため、後根神経節細胞から細胞内記録を行い、後根電気刺激によって誘発された活動電位を指標にして各神経線維の伝導速度を調べた。その結果 Aβ線維の伝導速度が選択的に緩徐化されている事を見いだした。この結果はダイオキシンの作用と同様であった。

２１．油症対策委員会の開催

患者代表者からなる油症対策委員会を開催し、研究成果の公表および次年度の実態調査票の改正点の検討を行った。加えて、医療者向けのパンフレットを油症対策委員会で検討し作成した。

D．結論

福岡県久山町に在住する地域住民を対象に断面調査を実施し、血中ダイオキシン類濃度測定のための採血と心血管病や悪性疾患、生活習慣病などの有病率調査および様々な疾病マーカー測定を行った。福岡県と長崎県患者 52 名を対象に桂枝茯苓丸の臨床試験を実施した。平成 20 年度実施の油症患者実態調査を油症発生前出生群と発生後出生群に区分し、一般成人を対象に実施した調査結果と比較したところ、これまでにかかったことがある疾患や症状の有症割合は前者よりも後者において低下していた。油症発生後出生群で有症割合が高かった項目のうち、眼脂過多や色素沈着、爪の変形などの特徴的な症状で差があった。

油症検診では、全科とも患者の高齢化に伴い、油症特有の症状に加齢による影響が伴っていた。福岡県油症検診の眼科検診では軽度な眼脂過多の患者が多く、半数以上にドライアイおよびその可能性があった。長崎県油症検診の眼科検診では血中 PeCDF 濃度はマイボーム腺欠損の 2 年間の変化には関与していなかった。長崎県油症検診において口腔乾燥の訴えのある患者について、口腔水分計を用いて口腔乾燥状態を測定したところ、測定値と性別、年齢、認定の有無との間に相関はなく、口腔乾燥感と測定値の一致率も低かった。居住地および body mass index で調整した場合、女性患者におい

て 1,2,3,4,6,7,8-HpCDD と骨密度(Z スコア)との間に負の関連を認めた。血中 PCB 濃度と甲状腺ホルモン、トリヨードサイロニンの間に有意の負の相関を認め、血中 PCB 高濃度群において低濃度群に比べトリヨードサイロニンの有意の低下を認めた。平成 26 年度に血液中ダイオキシン類濃度を測定した患者の平均総 TEQ（WHO2005）は 61 pg TEQ/g lipid、2,3,4,7,8-PeCDF 濃度の平均は 99 pg/g lipid であった。以前行ったコレスチミドの臨床試験前後における血液中ポリ塩化ビフェニールの異性体分析を行ったところ、コレスチミドによる明確な有効性は確認されなかった。ダイオキシン類の異性体ごとの濃度の変化率（半減期）の変化を最も単純な二階微分を有する二次方程式に近似して、二階微分の係数を評価した結果、1,2,3,6,7,8-HxCDD の二階微分は負であり、濃度は上昇から減少に変化しているか、半減期が短くなっていることが示唆された。長崎県油症検診を受診した患者、未認定患者における末梢血リンパ球サブセットの割合の変化を解析したところ、油症患者は未認定患者より CD3、4、8 陽性細胞、Treg 細胞の相対割合は低く、NK 細胞の相対割合は高値だった。また、血液中 PCQ 濃度と Treg 細胞数に有意な相関が見られた。しかし、Treg 細胞で発現している血清 CD27 は油症患者と健常人との間で有意な差はなかった。ダイオキシン類の胎盤を介した母児間移行について正常妊娠を対象に解析した結果、臍帯血ダイオキシン類濃度は母体血濃度の約 40％で、TEF 値が高い異性体は胎盤に移行しやすいが、臍帯血への移行は TEF 値とは関係なく PCDDs が PCDFs や Co-PCBs よりも移行しやすいことが分かった。さらに、胎児におけるダイオキシン類の排泄経路としては、胎脂に最も高濃度のダイオキシン類が含まれていた。

基礎的研究では、ヒト表皮細胞を用いて、AhR 活性化の指標であるベンゾピレン(BaP)誘導性 CYP1A1 発現に及ぼす生薬の影響を検討した結果、桂皮、及び桂皮を含む漢方方剤に強い AhR 阻害作用があった。ダイオキシン類をマウスに経気管的に投与した動物モデルの肺組織では surfactant protein の発現が亢進していた。胃癌の発生機序に関与し、酸化ストレスによる DNA 損傷との関連も示唆されている遺伝子編集酵素群の一つ、activation-induced cytidinedeaminase (AID)発現を内視鏡治療により切除した胃癌の切除材料を用いて検証を開始した。油症患者の血中では健常者の 3.9 倍の高濃度で存在する PCB156 の代謝をラットおよびモルモット肝ミクロゾームを用いて調べた結果、代謝物は全く生成されなかった。AhR 遺伝子欠損ラットを用いて、妊娠ラットのダイオキシン類暴露による胎児脳下垂体ホルモンの低下とそれに付随する発育障害に対する AhR の寄与を母体と胎児の遺伝子型の両面から検討した結果、1) TCDD は胎児自身の AhR を介して胎児 LH/GH 合成を低下させ、成長後に性未成熟等の発育障害を惹起すること、ならびに 2) 雄胎児の GH 発現抑制には母体の AhR も寄与することが明らかになった。これまでに、TCDD は胎児視床下部において、TCA 回路の必須補酵素である α-lipoic acid (LA) と共に ATP を減少させ、TCDD 曝露母体に LA を補給すると胎児 LH 低下が回復することも見出しているが、今年度は、TCDD は LA の合成に関わる酵素の発現変動以外の作用を通して LA を減少させ、児の障害を惹起する可能性が示唆された。ベンゾピレンを経口投与したラットでは後根神経節の Aβ 線維の伝導速度が選択的に緩徐化されていた。

このように、継時的に油症患者の臨床症状を把握しダイオキシン類濃度との関連を分析・評価し、基礎的研究でダイオキシンが生体に及ぼす影響・作用機序を研究している。将来的に、今なお不明である短期、もしくは長期ダイオキシン類暴露が生体に与える影響の解明、新しい治療薬の発見・開発につなげたい。

Ｅ．健康危険情報

なし。

分担研究報告書

油症検診データを用いた基礎的研究

研究分担者　香　月　　進　福岡県保健環境研究所　所長
研究協力者　櫻　井　利　彦　福岡県保健環境研究所　企画情報管理課　課長
新　谷　俊　二　福岡県保健環境研究所　企画情報管理課　専門研究員
髙　尾　佳　子　福岡県保健環境研究所　企画情報管理課　主任技師
梶　原　淳　睦　福岡県保健環境研究所　保健科学部長

研究要旨　2014 年度に実施された油症検診受診者の傾向把握のため、検診票を収集し集計を行った。検診受診者は 703 名で、50 歳以上が全体の 84.8%であった。自覚症状で最も訴えが多かったのは全身倦怠感で 74.1%であった。他覚所見では、肝・胆・脾エコーの有所見率が最も高かった。

A．研究目的

油症は発生から 40 年以上経過しているが、患者の健康管理や改善のため、また、健康への影響を明らかにするため、現在でも継続して検診が実施されている。この検診の情報収集及び管理を行い、検診受診者の傾向を明らかにすることを目的とした。

B．研究方法

全国 11 追跡調査班（関東以北、千葉県、愛知県、大阪府、島根県、広島県、山口県、高知県、福岡県、長崎県、鹿児島県）において、全国油症一斉検診（以下、油症検診）が行われている。また、九州大学病院、長崎大学病院、長崎県五島中央病院の 3 施設に油症外来が設置され、随時検診が行われている。2014 年度は、7 月から翌 1 月の間に全国各地及び油症外来で検診が実施された。

油症検診では、1985 年に作成された統一の検診票を用いており、内科、小児科、皮膚科、眼科、歯科及び検査票がある。これら検診票を追跡調査班の協力を得て、収集、電子データ化し、項目別に集計した。

（倫理面への配慮）

本研究は「福岡県保健環境研究所疫学研究倫理審査委員会要綱」に基づき、審査を受け承認されたものである（受付番号第 27-12 号平成 27 年 10 月 1 日承認）。

C．研究結果及び考察

受診者の内訳を表 1 に示す。2013 年度は、703 名が受診し（油症外来での受診者は含まない）、認定者は 552 名（78.5%）、未認定者は 151 名（21.5%）であった。この内、男性は 330 名（46.9%）であり、認定者は 264 名（認定者の内訳 47.8%）であった。一方、女性は 373 名（53.1%）であり、認定者は 288 名（認定者の内訳 52.2%）であった。

年齢階級別では、60～69 歳が一番多く、次いで、70～79 歳、50～59 歳の順であり、50 歳以上は全体の 84.8%を占めていた。

表 2 及び 3 に内科検診の集計結果を示す。

自覚症状については、＋、＋＋を所見有、他覚所見では、正常、純（心音）、－以外を所見有とし、全体に占める所見有の割合を有所見率として集計した。自覚症状は、全身倦怠感（74.1%）、関節痛(69.2%)、しびれ感(66.3%)で、7 割近くの受診者が訴えていた。

他覚所見では、肝・胆・脾エコー（65.8%）、心電図(36.3%)、胸部レ線(27.3%)が高かった。

表 4 に皮膚科検診の集計結果を示す。皮膚科所見は、問診項目においては、有を、他覚所見においては、＋、＋＋、＋＋＋を所見有とし、黒色面皰、ざ瘡様皮疹、瘢痕化、色素沈着の項目については、いずれかの部位に所見が認められれば、所見有として集計を行った。問診項目では、かつてのざ瘡様皮疹は 45.8%が訴えており、次いで、かつての色素沈着が 28.4%であり、この 2 項目の訴えが比較的多かった。他覚所見は、黒色面皰の有所見率が最も高く（12.6%）、その他の項目の有所見率は 1 割未満であった。

表 5 に眼科検診の集計結果を示す。＋、＋＋、＋＋＋を所見有とすると、主訴である眼脂過多の訴えは 16.8%で、他覚所見の中で最も有所見率の高い、瞼板腺嚢胞形成が 3.4%、その他の項目は 1.6%以下であり、症状を示す人の割合は少なかった。

表 6 に歯科検診の集計結果を示す。主訴、口腔所見は、有を、色素沈着所見は、＋、＋＋、＋＋＋を所見有りとし、色素沈着所見は、上歯肉、下歯肉を歯肉、右頬粘膜と左頬粘膜を頬粘膜、上口唇粘膜と下口唇粘膜を口唇粘膜として集計した。主訴は 25.7%で、口腔所見は、辺縁性歯周炎（39.0%）、歯肉炎（22.5%）が高く、それら以外の項目は、1 割未満であった。色素沈着の有所見率は、歯肉の色素沈着(22.1%)が高く、それ以外は、1 割未満であった。

E．結論

2014 年度の油症検診受診者は 703 名で、50 歳以上が全体の 84.8%であった。自覚症状で最も訴えが多かったのは全身倦怠感（74.1%）であった。他覚所見では、肝・胆・脾エコーの有所見率(65.8%)が最も高かった。

F．研究発表

１．論文発表

なし

２．学会発表

なし

G．知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1　2014 年度検診受診者内訳

受診者区分及び年齢	計		男性		女性	
	n	%	n	%	n	%
総数	703	100.0	330	100.0	373	100.0
0 - 9 歳	0	0.0	0	0.0	0	0.0
10 - 19 歳	9	1.3	6	1.8	3	0.8
20 - 29 歳	8	1.1	4	1.2	4	1.1
30 - 39 歳	17	2.4	6	1.8	11	2.9
40 - 49 歳	73	10.4	39	11.8	34	9.1
50 - 59 歳	142	20.2	61	18.5	81	21.7
60 - 69 歳	188	26.7	88	26.7	100	26.8
70 - 79 歳	169	24.0	75	22.7	94	25.2
80 - 89 歳	89	12.7	44	13.3	45	12.1
90 歳以上	8	1.1	7	2.1	1	0.3
認定	552	100.0	264	100.0	288	100.0
0 - 9 歳	0	0.0	0	0.0	0	0.0
10 - 19 歳	0	0.0	0	0.0	0	0.0
20 - 29 歳	0	0.0	0	0.0	0	0.0
30 - 39 歳	1	0.2	1	0.4	0	0.0
40 - 49 歳	50	9.1	27	10.2	23	8.0
50 - 59 歳	126	22.8	56	21.2	70	24.3
60 - 69 歳	154	27.9	72	27.3	82	28.5
70 - 79 歳	135	24.5	62	23.5	73	25.3
80 - 89 歳	79	14.3	40	15.2	39	13.5
90 歳以上	7	1.3	6	2.3	1	0.3
未認定	151	100.0	66	100.0	85	100.0
0 - 9 歳	0	0.0	0	0.0	0	0.0
10 - 19 歳	9	6.0	6	9.1	3	3.5
20 - 29 歳	8	5.3	4	6.1	4	4.7
30 - 39 歳	16	10.6	5	7.6	11	12.9
40 - 49 歳	23	15.2	12	18.2	11	12.9
50 - 59 歳	16	10.6	5	7.6	11	12.9
60 - 69 歳	34	22.5	16	24.2	18	21.2
70 - 79 歳	34	22.5	13	19.7	21	24.7
80 - 89 歳	10	6.6	4	6.1	6	7.1
90 歳以上	1	0.7	1	1.5	0	0.0

表 2　2014 年度内科検診の自覚症状集計結果

自覚症状		総数						認定						未認定					
		計		男性		女性		計		男性		女性		計		男性		女性	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
全身倦怠感	計	692	100.0	326	100.0	366	100.0	544	100.0	261	100.0	283	100.0	148	100.0	65	100.0	83	100.0
	無	179	25.9	103	31.6	76	20.8	136	25.0	80	30.7	56	19.8	43	29.1	23	35.4	20	24.1
	有	513	74.1	223	68.4	290	79.2	408	75.0	181	69.3	227	80.2	105	70.9	42	64.6	63	75.9
頭重・頭痛	計	690	100.0	326	100.0	364	100.0	542	100.0	261	100.0	281	100.0	148	100.0	65	100.0	83	100.0
	無	278	40.3	172	52.8	106	29.1	216	39.9	134	51.3	82	29.2	62	41.9	38	58.5	24	28.9
	有	412	59.7	154	47.2	258	70.9	326	60.1	127	48.7	199	70.8	86	58.1	27	41.5	59	71.1
咳嗽	計	690	100.0	326	100.0	364	100.0	542	100.0	261	100.0	281	100.0	148	100.0	65	100.0	83	100.0
	無	349	50.6	164	50.3	185	50.8	280	51.7	135	51.7	145	51.6	69	46.6	29	44.6	40	48.2
	有	341	49.4	162	49.7	179	49.2	262	48.3	126	48.3	136	48.4	79	53.4	36	55.4	43	51.8
喀痰	計	688	100.0	325	100.0	363	100.0	541	100.0	261	100.0	280	100.0	147	100.0	64	100.0	83	100.0
	無	385	56.0	172	52.9	213	58.7	303	56.0	139	53.3	164	58.6	82	55.8	33	51.6	49	59.0
	有	303	44.0	153	47.1	150	41.3	238	44.0	122	46.7	116	41.4	65	44.2	31	48.4	34	41.0
腹痛	計	688	100.0	326	100.0	362	100.0	540	100.0	261	100.0	279	100.0	148	100.0	65	100.0	83	100.0
	無	438	63.7	219	67.2	219	60.5	341	63.1	168	64.4	173	62.0	97	65.5	51	78.5	46	55.4
	有	250	36.3	107	32.8	143	39.5	199	36.9	93	35.6	106	38.0	51	34.5	14	21.5	37	44.6
下痢	計	689	100.0	326	100.0	363	100.0	541	100.0	261	100.0	280	100.0	148	100.0	65	100.0	83	100.0
	無	412	59.8	178	54.6	234	64.5	319	59.0	133	51.0	186	66.4	93	62.8	45	69.2	48	57.8
	有	277	40.2	148	45.4	129	35.5	222	41.0	128	49.0	94	33.6	55	37.2	20	30.8	35	42.2
便秘	計	689	100.0	326	100.0	363	100.0	542	100.0	261	100.0	281	100.0	147	100.0	65	100.0	82	100.0
	無	377	54.7	194	59.5	183	50.4	293	54.1	154	59.0	139	49.5	84	57.1	40	61.5	44	53.7
	有	312	45.3	132	40.5	180	49.6	249	45.9	107	41.0	142	50.5	63	42.9	25	38.5	38	46.3
しびれ感	計	691	100.0	326	100.0	365	100.0	543	100.0	261	100.0	282	100.0	148	100.0	65	100.0	83	100.0
	無	233	33.7	111	34.0	122	33.4	177	32.6	88	33.7	89	31.6	56	37.8	23	35.4	33	39.8
	有	458	66.3	215	66.0	243	66.6	366	67.4	173	66.3	193	68.4	92	62.2	42	64.6	50	60.2
関節痛	計	686	100.0	324	100.0	362	100.0	539	100.0	260	100.0	279	100.0	147	100.0	64	100.0	83	100.0
	無	211	30.8	114	35.2	97	26.8	158	29.3	87	33.5	71	25.4	53	36.1	27	42.2	26	31.3
	有	475	69.2	210	64.8	265	73.2	381	70.7	173	66.5	208	74.6	94	63.9	37	57.8	57	68.7
月経異常	計	128	100.0	－	－	128	100.0	88	100.0	－	－	88	100.0	40	100.0	－	－	40	100.0
	無	98	76.6	－	－	98	76.6	73	83.0	－	－	73	83.0	25	62.5	－	－	25	62.5
	有	30	23.4	－	－	30	23.4	15	17.0	－	－	15	17.0	15	37.5	－	－	15	37.5
その他	計	118	100.0	56	100.0	62	100.0	89	100.0	39	100.0	50	100.0	29	100.0	17	100.0	12	100.0
	無	67	56.8	37	66.1	30	48.4	52	58.4	27	69.2	25	50.0	15	51.7	10	58.8	5	41.7
	有	51	43.2	19	33.9	32	51.6	37	41.6	12	30.8	25	50.0	14	48.3	7	41.2	7	58.3

表 3　2014 年度内科検診の他覚所見集計結果

他覚所見		総数						認定						未認定					
		計		男性		女性		計		男性		女性		計		男性		女性	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
栄養	計	682	100.0	323	100.0	359	100.0	535	100.0	258	100.0	277	100.0	147	100.0	65	100.0	82	100.0
	無	556	81.5	268	83.0	288	80.2	440	82.2	214	82.9	226	81.6	116	78.9	54	83.1	62	75.6
	有	126	18.5	55	17.0	71	19.8	95	17.8	44	17.1	51	18.4	31	21.1	11	16.9	20	24.4
心音	計	683	100.0	321	100.0	362	100.0	536	100.0	257	100.0	279	100.0	147	100.0	64	100.0	83	100.0
	無	657	96.2	311	96.9	346	95.6	514	95.9	248	96.5	266	95.3	143	97.3	63	98.4	80	96.4
	有	26	3.8	10	3.1	16	4.4	22	4.1	9	3.5	13	4.7	4	2.7	1	1.6	3	3.6
呼吸音	計	685	100.0	323	100.0	362	100.0	537	100.0	258	100.0	279	100.0	148	100.0	65	100.0	83	100.0
	無	673	98.2	316	97.8	357	98.6	526	98.0	252	97.7	274	98.2	147	99.3	64	98.5	83	100.0
	有	12	1.8	7	2.2	5	1.4	11	2.0	6	2.3	5	1.8	1	0.7	1	1.5	–	–
肝腫	計	678	100.0	321	100.0	357	100.0	531	100.0	257	100.0	274	100.0	147	100.0	64	100.0	83	100.0
	無	673	99.3	316	98.4	357	100.0	526	99.1	252	98.1	274	100.0	147	100.0	64	100.0	83	100.0
	有	5	0.7	5	1.6	–	–	5	0.9	5	1.9	–	–	–	–	–	–	–	–
脾腫	計	675	100.0	321	100.0	354	100.0	529	100.0	257	100.0	272	100.0	146	100.0	64	100.0	82	100.0
	無	675	100.0	321	100.0	354	100.0	529	100.0	257	100.0	272	100.0	146	100.0	64	100.0	82	100.0
	有	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
浮腫	計	681	100.0	321	100.0	360	100.0	533	100.0	256	100.0	277	100.0	148	100.0	65	100.0	83	100.0
	無	643	94.4	311	96.9	332	92.2	507	95.1	250	97.7	257	92.8	136	91.9	61	93.8	75	90.4
	有	38	5.6	10	3.1	28	7.8	26	4.9	6	2.3	20	7.2	12	8.1	4	6.2	8	9.6
リンパ節腫大	計	678	100.0	318	100.0	360	100.0	532	100.0	255	100.0	277	100.0	146	100.0	63	100.0	83	100.0
	無	677	99.9	318	100.0	359	99.7	531	99.8	255	100.0	276	99.6	146	100.0	63	100.0	83	100.0
	有	1	0.1	–	–	1	0.3	1	0.2	–	–	1	0.4	–	–	–	–	–	–
四肢けん反射	計	679	100.0	320	100.0	359	100.0	532	100.0	256	100.0	276	100.0	147	100.0	64	100.0	83	100.0
	無	549	80.9	253	79.1	296	82.5	429	80.6	201	78.5	228	82.6	120	81.6	52	81.3	68	81.9
	有	130	19.1	67	20.9	63	17.5	103	19.4	55	21.5	48	17.4	27	18.4	12	18.8	15	18.1
感覚障害	計	672	100.0	316	100.0	356	100.0	526	100.0	252	100.0	274	100.0	146	100.0	64	100.0	82	100.0
	無	565	84.1	267	84.5	298	83.7	437	83.1	211	83.7	226	82.5	128	87.7	56	87.5	72	87.8
	有	107	15.9	49	15.5	58	16.3	89	16.9	41	16.3	48	17.5	18	12.3	8	12.5	10	12.2
胸部レ線	計	656	100.0	312	100.0	344	100.0	523	100.0	253	100.0	270	100.0	133	100.0	59	100.0	74	100.0
	無	477	72.7	232	74.4	245	71.2	376	71.9	185	73.1	191	70.7	101	75.9	47	79.7	54	73.0
	有	179	27.3	80	25.6	99	28.8	147	28.1	68	26.9	79	29.3	32	24.1	12	20.3	20	27.0
心電図	計	662	100.0	312	100.0	350	100.0	525	100.0	253	100.0	272	100.0	137	100.0	59	100.0	78	100.0
	無	422	63.7	172	55.1	250	71.4	332	63.2	136	53.8	196	72.1	90	65.7	36	61.0	54	69.2
	有	240	36.3	140	44.9	100	28.6	193	36.8	117	46.2	76	27.9	47	34.3	23	39.0	24	30.8
肝・胆・脾エコー	計	260	100.0	117	100.0	143	100.0	196	100.0	86	100.0	110	100.0	64	100.0	31	100.0	33	100.0
	無	89	34.2	36	30.8	53	37.1	65	33.2	23	26.7	42	38.2	24	37.5	13	41.9	11	33.3
	有	171	65.8	81	69.2	90	62.9	131	66.8	63	73.3	68	61.8	40	62.5	18	58.1	22	66.7

表 4　2014 年度皮膚科検診集計結果

問診及び他覚所見		総数						認定						未認定					
		計		男性		女性		計		男性		女性		計		男性		女性	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
問診																			
最近の化膿傾向	計	685	100.0	325	100.0	360	100.0	536	100.0	259	100.0	277	100.0	149	100.0	66	100.0	83	100.0
	無	580	84.7	260	80.0	320	88.9	453	84.5	206	79.5	247	89.2	127	85.2	54	81.8	73	88.0
	有	105	15.3	65	20.0	40	11.1	83	15.5	53	20.5	30	10.8	22	14.8	12	18.2	10	12.0
最近の粉りゅう再発傾向	計	686	100.0	325	100.0	361	100.0	537	100.0	259	100.0	278	100.0	149	100.0	66	100.0	83	100.0
	無	567	82.7	251	77.2	316	87.5	442	82.3	200	77.2	242	87.1	125	83.9	51	77.3	74	89.2
	有	119	17.3	74	22.8	45	12.5	95	17.7	59	22.8	36	12.9	24	16.1	15	22.7	9	10.8
かつてのざ瘡皮疹	計	686	100.0	325	100.0	361	100.0	537	100.0	259	100.0	278	100.0	149	100.0	66	100.0	83	100.0
	無	372	54.2	160	49.2	212	58.7	276	51.4	125	48.3	151	54.3	96	64.4	35	53.0	61	73.5
	有	314	45.8	165	50.8	149	41.3	261	48.6	134	51.7	127	45.7	53	35.6	31	47.0	22	26.5
かつての色素沈着	計	684	100.0	325	100.0	359	100.0	537	100.0	259	100.0	278	100.0	147	100.0	66	100.0	81	100.0
	無	490	71.6	232	71.4	258	71.9	366	68.2	179	69.1	187	67.3	124	84.4	53	80.3	71	87.7
	有	194	28.4	93	28.6	101	28.1	171	31.8	80	30.9	91	32.7	23	15.6	13	19.7	10	12.3
他覚所見																			
黒色面皰	計	688	100.0	326	100.0	362	100.0	539	100.0	260	100.0	279	100.0	149	100.0	66	100.0	83	100.0
	無	601	87.4	264	81.0	337	93.1	468	86.8	211	81.2	257	92.1	133	89.3	53	80.3	80	96.4
	有	87	12.6	62	19.0	25	6.9	71	13.2	49	18.8	22	7.9	16	10.7	13	19.7	3	3.6
ざ瘡様皮疹	計	688	100.0	326	100.0	362	100.0	539	100.0	260	100.0	279	100.0	149	100.0	66	100.0	83	100.0
	無	638	92.7	292	89.6	346	95.6	501	92.9	234	90.0	267	95.7	137	91.9	58	87.9	79	95.2
	有	50	7.3	34	10.4	16	4.4	38	7.1	26	10.0	12	4.3	12	8.1	8	12.1	4	4.8
瘢痕化	計	688	100.0	326	100.0	362	100.0	539	100.0	260	100.0	279	100.0	149	100.0	66	100.0	83	100.0
	無	642	93.3	294	90.2	348	96.1	499	92.6	234	90.0	265	95.0	143	96.0	60	90.9	83	100.0
	有	46	6.7	32	9.8	14	3.9	40	7.4	26	10.0	14	5.0	6	4.0	6	9.1	-	-
色素沈着	計	687	100.0	326	100.0	361	100.0	538	100.0	260	100.0	278	100.0	149	100.0	66	100.0	83	100.0
	無	639	93.0	305	93.6	334	92.5	499	92.8	244	93.8	255	91.7	140	94.0	61	92.4	79	95.2
	有	48	7.0	21	6.4	27	7.5	39	7.2	16	6.2	23	8.3	9	6.0	5	7.6	4	4.8
爪変形	計	682	100.0	323	100.0	359	100.0	535	100.0	259	100.0	276	100.0	147	100.0	64	100.0	83	100.0
	無	643	94.3	297	92.0	346	96.4	503	94.0	239	92.3	264	95.7	140	95.2	58	90.6	82	98.8
	有	39	5.7	26	8.0	13	3.6	32	6.0	20	7.7	12	4.3	7	4.8	6	9.4	1	1.2

表 5　2014 年度眼科検診集計結果

主訴及び他覚所見		総数						認定						未認定					
		計		男性		女性		計		男性		女性		計		男性		女性	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
主訴																			
眼脂過多	計	677	100.0	322	100.0	355	100.0	531	100.0	258	100.0	273	100.0	146	100.0	64	100.0	82	100.0
	無	563	83.2	270	83.9	293	82.5	448	84.4	217	84.1	231	84.6	115	78.8	53	82.8	62	75.6
	有	114	16.8	52	16.1	62	17.5	83	15.6	41	15.9	42	15.4	31	21.2	11	17.2	20	24.4
他覚所見																			
眼瞼浮腫	計	676	100.0	321	100.0	355	100.0	530	100.0	257	100.0	273	100.0	146	100.0	64	100.0	82	100.0
	無	665	98.4	314	97.8	351	98.9	522	98.5	252	98.1	270	98.9	143	97.9	62	96.9	81	98.8
	有	11	1.6	7	2.2	4	1.1	8	1.5	5	1.9	3	1.1	3	2.1	2	3.1	1	1.2
眼瞼結膜色素沈着	計	678	100.0	323	100.0	355	100.0	531	100.0	258	100.0	273	100.0	147	100.0	65	100.0	82	100.0
	無	668	98.5	316	97.8	352	99.2	522	98.3	252	97.7	270	98.9	146	99.3	64	98.5	82	100.0
	有	10	1.5	7	2.2	3	0.8	9	1.7	6	2.3	3	1.1	1	0.7	1	1.5	-	-
瞼板腺嚢胞形成	計	678	100.0	323	100.0	355	100.0	531	100.0	258	100.0	273	100.0	147	100.0	65	100.0	82	100.0
	無	655	96.6	311	96.3	344	96.9	515	97.0	249	96.5	266	97.4	140	95.2	62	95.4	78	95.1
	有	23	3.4	12	3.7	11	3.1	16	3.0	9	3.5	7	2.6	7	4.8	3	4.6	4	4.9
瞼板腺チーズ様分泌物圧出	計	675	100.0	322	100.0	353	100.0	529	100.0	258	100.0	271	100.0	146	100.0	64	100.0	82	100.0
	無	667	98.8	318	98.8	349	98.9	522	98.7	254	98.4	268	98.9	145	99.3	64	100.0	81	98.8
	有	8	1.2	4	1.2	4	1.1	7	1.3	4	1.6	3	1.1	1	0.7	-	-	1	1.2

表 6　2014 年度歯科検診集計結果

主訴及び他覚所見		総数						認定						未認定					
		計		男性		女性		計		男性		女性		計		男性		女性	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
主訴	計	393	100.0	204	100.0	189	100.0	306	100.0	160	100.0	146	100.0	87	100.0	44	100.0	43	100.0
	無	292	74.3	161	78.9	131	69.3	223	72.9	125	78.1	98	67.1	69	79.3	36	81.8	33	76.7
	有	101	25.7	43	21.1	58	30.7	83	27.1	35	21.9	48	32.9	18	20.7	8	18.2	10	23.3
口腔所見																			
歯肉炎	計	408	100.0	213	100.0	195	100.0	319	100.0	168	100.0	151	100.0	89	100.0	45	100.0	44	100.0
	無	316	77.5	155	72.8	161	82.6	249	78.1	126	75.0	123	81.5	67	75.3	29	64.4	38	86.4
	有	92	22.5	58	27.2	34	17.4	70	21.9	42	25.0	28	18.5	22	24.7	16	35.6	6	13.6
近縁性歯周炎	計	408	100.0	213	100.0	195	100.0	319	100.0	168	100.0	151	100.0	89	100.0	45	100.0	44	100.0
	無	249	61.0	116	54.5	133	68.2	177	55.5	81	48.2	96	63.6	72	80.9	35	77.8	37	84.1
	有	159	39.0	97	45.5	62	31.8	142	44.5	87	51.8	55	36.4	17	19.1	10	22.2	7	15.9
歯牙萌出異常	計	404	100.0	209	100.0	195	100.0	316	100.0	165	100.0	151	100.0	88	100.0	44	100.0	44	100.0
	無	403	99.8	208	99.5	195	100.0	316	100.0	165	100.0	151	100.0	87	98.9	43	97.7	44	100.0
	有	1	0.2	1	0.5	−	−	−	−	−	−	−	−	1	1.1	1	2.3	−	−
歯牙着色	計	404	100.0	209	100.0	195	100.0	316	100.0	165	100.0	151	100.0	88	100.0	44	100.0	44	100.0
	無	391	96.8	200	95.7	191	97.9	308	97.5	159	96.4	149	98.7	83	94.3	41	93.2	42	95.5
	有	13	3.2	9	4.3	4	2.1	8	2.5	6	3.6	2	1.3	5	5.7	3	6.8	2	4.5
歯牙形成不全	計	404	100.0	209	100.0	195	100.0	316	100.0	165	100.0	151	100.0	88	100.0	44	100.0	44	100.0
	無	401	99.3	207	99.0	194	99.5	314	99.4	163	98.8	151	100.0	87	98.9	44	100.0	43	97.7
	有	3	0.7	2	1.0	1	0.5	2	0.6	2	1.2	−	−	1	1.1	−	−	1	2.3
咬合異常	計	400	100.0	208	100.0	192	100.0	312	100.0	164	100.0	148	100.0	88	100.0	44	100.0	44	100.0
	無	390	97.5	202	97.1	188	97.9	305	97.8	159	97.0	146	98.6	85	96.6	43	97.7	42	95.5
	有	10	2.5	6	2.9	4	2.1	7	2.2	5	3.0	2	1.4	3	3.4	1	2.3	2	4.5
その他	計	394	100.0	204	100.0	190	100.0	309	100.0	162	100.0	147	100.0	85	100.0	42	100.0	43	100.0
	無	355	90.1	185	90.7	170	89.5	276	89.3	146	90.1	130	88.4	79	92.9	39	92.9	40	93.0
	有	39	9.9	19	9.3	20	10.5	33	10.7	16	9.9	17	11.6	6	7.1	3	7.1	3	7.0
色素沈着所見																			
歯肉	計	408	100.0	212	100.0	196	100.0	320	100.0	168	100.0	152	100.0	88	100.0	44	100.0	44	100.0
	無	318	77.9	167	78.8	151	77.0	248	77.5	130	77.4	118	77.6	70	79.5	37	84.1	33	75.0
	有	90	22.1	45	21.2	45	23.0	72	22.5	38	22.6	34	22.4	18	20.5	7	15.9	11	25.0
頬粘膜	計	403	100.0	209	100.0	194	100.0	317	100.0	166	100.0	151	100.0	86	100.0	43	100.0	43	100.0
	無	368	91.3	185	88.5	183	94.3	286	90.2	144	86.7	142	94.0	82	95.3	41	95.3	41	95.3
	有	35	8.7	24	11.5	11	5.7	31	9.8	22	13.3	9	6.0	4	4.7	2	4.7	2	4.7
口蓋粘膜	計	404	100.0	210	100.0	194	100.0	318	100.0	167	100.0	151	100.0	86	100.0	43	100.0	43	100.0
	無	398	98.5	207	98.6	191	98.5	312	98.1	164	98.2	148	98.0	86	100.0	43	100.0	43	100.0
	有	6	1.5	3	1.4	3	1.5	6	1.9	3	1.8	3	2.0	−	−	−	−	−	−
口唇粘膜	計	405	100.0	211	100.0	194	100.0	319	100.0	168	100.0	151	100.0	86	100.0	43	100.0	43	100.0
	無	379	93.6	200	94.8	179	92.3	297	93.1	157	93.5	140	92.7	82	95.3	43	100.0	39	90.7
	有	26	6.4	11	5.2	15	7.7	22	6.9	11	6.5	11	7.3	4	4.7	−	−	4	9.3

分担研究報告書

油症患者血液中の PCDF 類実態調査

研究分担者	香月　進	福岡県保健環境研究所	所長
研究協力者	梶原淳睦	福岡県保健環境研究所	保健科学部長兼生活化学課長
	平川博仙	福岡県保健環境研究所	生活化学課　専門研究員
	堀　就英	福岡県保健環境研究所	生活化学課　専門研究員
	高橋浩司	福岡県保健環境研究所	生活化学課　専門研究員
	安武大輔	福岡県保健環境研究所	生活化学課　研究員
	新谷依子	福岡県保健環境研究所	生活化学課　主任技師
	小木曽俊孝	福岡県保健環境研究所	生活化学課　主任技師
	竹中重幸	福岡県保健環境研究所	計測技術課　課長
	飛石和大	福岡県保健環境研究所	計測技術課　専門研究員
	塚谷裕子	福岡県保健環境研究所	計測技術課　研究員
	宮脇　崇	福岡県保健環境研究所	計測技術課　研究員
	櫻井利彦	福岡県保健環境研究所	企画情報管理課　課長
	新谷俊二	福岡県保健環境研究所	企画情報管理課　専門研究員
	髙尾佳子	福岡県保健環境研究所	企画情報管理課　主任技師
	世良暢之	福岡県保健環境研究所	病理細菌課　課長
	平川周作	福岡県保健環境研究所	廃棄物課　主任技師

研究要旨

油症診定および治療の基礎資料作成のため、油症一斉検診受診者の中で血液中ダイオキシン類検査希望者の血液中ダイオキシン類濃度を測定した。平成 26 年度（2014 年）の血液中ダイオキシン類濃度測定対象は、未認定者 155 名と油症認定患者のうち初回及び過去 3 年以内に測定歴の無い認定患者 249 名であった。平成 26 年度に血液中ダイオキシン類濃度を測定した油症認定患者の平均総 TEQ（WHO2005）は 61 pg TEQ/g lipid、2,3,4,7,8-PeCDF 濃度の平均は 99 pg/g lipid であった。平成 13 年から 26 年の 14 年間に血液中ダイオキシン類検査を実施した油症認定患者の実数は 907 名で前年度と比べ 52 名増加し、油症認定患者 2,277 名（平成 27 年 2 月現在）の約 39.8%の血液中ダイオキシン類濃度を測定した。内訳は男性 422 名、女性 485 名、平均年齢は 65.6 歳、血液中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度の平均は 120 pg/g lipid であった。検診受診認定患者の血液中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度の分布は 2.7～1,800 pg/g lipid と広範囲であるが、約 57%の患者は 50 pg/g lipid 未満であった。平成 25、26 年に同居家族認定者 75 名が検診を受診したが、同居家族認定者の血液中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度の平均値は 29 pg/g lipid で認定患者全体の平均値より低く、一般人に近い値であった。

A．研究目的

油症は昭和 43 年（1968 年）に起こったダイオキシン類による日本で唯一の食中毒事件である。事件発生当時、約 14,000 人が被害を届け出た。このうち昭和 59 年（1984 年）までに汚染油の摂食歴、臨床症状および血液中に残留する PCB 濃度の特徴、PCQ 濃度を基準に約 1,860 人が油症患者として認定された。その後、分析技術の進歩に伴い、油症原因物質がダイオキシン類であることが明らかになり、平成 16 年 (2004 年) に血液中 2,3,4,7,8-PeCDF 値が新たな診断基準に加えられた。さらに、平成 24 年(2012 年)12 月に油症診断基準追補(同居家族の条件追補)が加わったことから、平成 27 年 (2015 年)2 月の認定患者の総数は 2,277 名になった。

全国油症治療研究班では、油症認定患者には治療と追跡調査のために、また油症未認定者には、油症患者診定委員会の資料作成のために毎年全国で油症一斉検診を行っている。我々も当所で開発した微量高感度のダイオキシン類分析法を用いて、油症一斉検診受診者の内、平成 13 年（2001 年）度は福岡県の受診者中の希望者、14-18 年（2002-2006 年）度の 5 年間は全国の検診受診者中の全希望者、19 年（2007 年）度からは未認定者と油症認定患者のうち初回及び過去 3 年以内に測定歴の無い認定患者の血液中ダイオキシン類濃度を測定してきた。未認定者の測定結果は油症診定委員会の判定資料に供し、油症認定患者に対しては血液中ダイオキシン類濃度の経年推移の解析と油症認定患者中のダイオキシン類濃度分布の解明を目指した。

本年度は、平成 26 年度油症一斉検診を受診した未認定者と検査対象の認定患者の血液中ダイオキシン類濃度を測定し、油症診定会議の判定資料の作成及び油症認定患者の血液中ダイオキシン類濃度の解析を行った。また、平成 13 年度から 26 年度までの 14 年間に測定した 907 名の油症認定患者の血液中ダイオキシン類濃度を、対照群（福岡県内の 60 歳以上の 127 名の一般人、平成 16 年度に採取）と比較し、油症認定患者の血液中ダイオキシン類濃度の特徴を解析した。さらに平成 25 年度から同居家族認定者が検診に参加したため、同居家族認定者の血液中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度等を集計し解析した。

B．研究方法

１．ダイオキシン類分析法及び信頼性確保

血液中ダイオキシン類の測定は、平成 13 年度に開発した超高感度分析法で行った。油症一斉検診に対応できる分析体制を構築するため、抽出、精製及び検出測定の分析操作全般にわたって最新の機器と技術を導入し、様々な改善を行っている。一方、試料の少量化、検査の高感度化に伴って、分析結果の信頼性を確保するため分析試料 22 件につき操作ブランク試験 1 件、内部精度管理としてコントロール血清 1 件の分析を行い、分析データの信頼性を確保した。また、平成 19 年以降は国内分析機関に同一試料を配布し、クロスチェックを実施し信頼性の確保に努めている。

２．血液中ダイオキシン類検査試料

平成 26 年度は、油症一斉検診受診者のうち未認定者 155 名と油症認定患者のうち初回及び過去 3 年以内に測定歴の無い認定患者で血液中ダイオキシン類検査の希望者 249 名から血液を採取した。血液はヘパリ

ン入り真空採血管を用いて採血し、検査まで 4℃以下で冷蔵保存した。平成 26 年度に初めて血液中ダイオキシン類検査を実施した油症認定患者は 52 名で、同居家族認定者は 24 名であった。

平成 27 年度（2015 年）調査（219 名）については現在、分析中である。

３．油症認定患者血液中ダイオキシン類濃度の解析

平成 13 年度から 26 年度までの 14 年間に、血液中ダイオキシン類濃度を分析した油症認定患者の検体総数は 2,597 名分であるが、複数回受診した油症認定患者が存在するため、実数は 907 名であった。これら血液中ダイオキシン類濃度を測定した油症認定患者の血液中ダイオキシン類濃度を集計し解析した。患者の年齢は採血時点での年齢を用い分類した。血液中ダイオキシン類濃度は、経年変化を解析したところ短期間ではほとんど変化しなかったので、1 度しか分析していない場合はその濃度を、複数回測定している場合は最後に測定した濃度（最新の濃度）を、その認定患者の血液中ダイオキシン類濃度として解析した。

（倫理面への配慮）

血液中ダイオキシン類の測定は、本人の同意が得られた者のみを対象とした。研究成果の発表に際しては統計的に処理された結果のみを使い、個人を特定できるような情報は存在しない。また、本研究は「福岡県保健環境研究所疫学研究倫理審査委員会要綱」に基づき、審査を受け承認されたものである（受付番号第 27-12 号平成 27 年 10 月 1 日承認）。

C．研究結果・考察

１．ダイオキシン類分析の信頼性確保

１－１．ブランク補正

平成 26 年度の油症ダイオキシン類検査では 19 ロットの分析を行い、その度ブランク試験を行った。ブランク試験結果と血液中のダイオキシン類測定暫定マニュアルの定量下限値と比較すると、2,3,7,8-TCDD、1,2,3,7,8-PeCDD、1,2,3,4,6,7,8-HpCDD、OCDD、2,3,7,8-TCDF、1,2,3,7,8-PeCDF、2,3,4,7,8-PeCDF、3,3',4,4'-TCB(#77)はブランク値が定量下限値の 40%以上となっており、分析ロットごとにブランク補正を行った。

１－２．コントロール血清の分析

各分析ロットに対してコントロール血清（コンセーラ L)5g(SC1～SC19)を分析した。表１にコントロール血清のダイオキシン類実測値を示した。1,2,3,7,8-PeDD、1,2,3,7,8,9-HxCDD、1,2,3,4,6,7,8-HpCDD、OCDD 等では CV 値が比較的大きいが、その他の異性体濃度の CV 値は 10%程度と良好な結果であった。油症診定基準に採用されている 2,3,4,7,8- PeCDF の CV 値も 13.2%で、今年度も血液中ダイオキシン類濃度の各分析ロット間の分析精度のばらつきは小さく抑えることができている。

２．平成 26 年度油症一斉検診受診者の血液中ダイオキシン類濃度分析

表２に平成 26 年度の油症一斉検診の油症認定患者及び未認定者の血液中ダイオキシン類濃度の分析結果及び 16 年度に福岡県で実施した一般住民の血液中ダイオキシン類濃度を示した。平成 19 年度以降、油症検診受診者のうち初回及び過去 3 年以内に測

定歴の無い認定患者の血液中ダイオキシン類濃度を測定している。平成 26 年度の油症認定患者の血液中ダイオキシン類測定対象者は 249 名であり、52 名が新たに検診を受診した。この中で 24 名が同居家族による認定者であった。また、未認定者は 155 名で前年と比べ 10 名減少した。平成 24 年 12 月に油症認定基準に同居家族条項が追加され、多くの患者同居家族が患者に認定されたため、未認定者の検診受診が減少し、新たに検診を受診する認定者が増加したものと思われるが、その数は前年度より減少している。

油症認定患者、未認定者の血液中ダイオキシン類濃度の総 2,3,7,8-TCDD 毒性等価量(TEQ)(WHO2005)の平均はそれぞれ 61 、26 pg TEQ/g lipid であった。対照群の一般住民 127 名の Total TEQ (WHO2005) は 37 pg TEQ/g lipid であり、平成 26 年度の受診認定患者の血液中ダイオキシン類濃度は一般住民より約 1.6 倍高く、未認定者は低い値であった。今回の認定患者には 24 名の同居家族認定患者が含まれているが、同居家族認定患者の Total TEQ (WHO2005) は 29 pg TEQ/g lipid であり、未認定者の濃度と同レベルであった。しかし、同居家族認患者の内 4 名は 50 pg/g lipid 以上であり、従来の認定基準でも患者認定されると考えられた。

次に、未認定者の Total TEQ (WHO2005) の平均値は 26 pg TEQ/g lipid であり、対照群の一般住民 37 pg TEQ/g lipid より低い。平成 26 年に受診した未認定者は平均年齢が 56.5 才で 10 代の 10 名を含め 155 名中 53 名が油症事件以後に生まれたいわゆる油症 2 世の世代であった。油症 2 世世代の血液中ダイオキシン類濃度が同世代の一般人と比較して異なるか、今後調査する必要がある。また、未認定者の中に 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度が 50 pg/g lipid を超える受診者が 1 名存在した。

３．油症一斉検診受診者の血液中ダイオキシン類濃度の解析

平成 13 年度から 26 年度までの 14 年間に血液中ダイオキシン類濃度を分析した油症認定患者 907 名の平成 26 年末現在の平均年齢は 65.6 歳 (31-97 歳) で、内訳は男性 422 名、女性 485 名であり、これは平成 27 年 2 月の全認定患者 (2,277 名) の約 39.8%に相当する。

表 3 に油症認定患者 907 名及び平成 16 年度に福岡県で実施した一般住民の血液中ダイオキシン類濃度を示した。油症認定患者の平均総 TEQ (WHO2005) は 90 pg TEQ/g lipid、対照群の一般住民の総 TEQ(WHO2005)は 37 pg TEQ/g lipid であり、油症認定患者の総 TEQ (WHO2005) は一般住民より約 2.4 倍高かった。血液中ダイオキシン類化合物の種類別に見ると、一般住民と比べ油症認定患者の血液中濃度が 2 倍以上高い化合物は、2,3,4,7,8-PeCDF 、1,2,3,4,7,8-HxCDF、1,2,3,6,7,8-HxCDF、3,3',4,4',5,5'-HxCB (#169)の 4 化合物であった。この内、一般住民と比較して最も濃度が高い血液中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度は油症診定基準に採用されている。図 1 に血液中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度の濃度分布を示した。血液中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度の分布は 2.7～1,792 pg/g lipid と広範囲であるが約 57%の認定患者は 50 pg/g lipid 未満であった。

平成 24 年(2012 年)12 月に油症診断基準追補(同居家族の条件追補)が加わったこと

から、これまでに 250 名以上が同居家族による油症患者と認定されている。このうち平成 25 年度に 51 名、平成 26 年度に 24 名の同居家族認定患者が油症検診を受診した。表 4 に油症認定患者 907 名のうち同居家族認定患者 75 名とその他の油症患者 832 名及び平成 16 年度に福岡県で実施した一般住民の血液中ダイオキシン類濃度を示した。同居家族認定患者を除く油症認定患者の平均総 TEQ (WHO2005) は 94 pg TEQ/g lipid 、同居家族認定患者および対照群の一般住民の平均総 TEQ (WHO2005) はそれぞれ 36、37 pg TEQ/g lipid であった。同居家族認定患者と一般住民の平均総 TEQ (WHO2005) はほぼ同じ値であった。同居家族認定者を除く油症認定患者、同居家族認定患者および対照群の一般住民の血液中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度の平均値はそれぞれ 120、29 および 17 pg /g lipid であった。同居家族認定患者の血液中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度の平均値は認定患者全体の平均値より低く、一般人に近い値であった。一方、同居家族認定患者の血液中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度の分布は 4.4～320 pg /g lipid であり、50 pg/g lipid を超える受診者が 10 名存在した。これらの方々は従来の認定基準でも患者認定されると考えられた。

E. 結論

血液 5ｇからダイオキシン類を迅速かつ正確に測定できる分析方法を確立し、さらに、分析データの信頼性を確保するためブランク試験、コントロール試験を実施し、分析法の改良を続けている。また、国内の分析機関とクロスチェックを実施し分析データの信頼性を確保した。その結果、平成 16 年度の血液中ダイオキシン類濃度を加えた改訂油症診断基準による未認定者の診断にも対応した。また、多数の信頼性の高い油症認定患者の血液中ダイオキシン類濃度のデータベースを構築することができ、臨床症状、半減期や遺伝子型との関係の解析に利用されている。

平成 26 年度 (2014 年) の血液中ダイオキシン類濃度測定対象は、未認定者 155 名と油症認定患者のうち初回及び過去 3 年以内に測定歴の無い認定患者 249 名であった。平成 26 年度に測定した油症認定患者の平均総 TEQ (WHO2005) は 61 pg TEQ/g lipid、2,3,4,7,8-PeCDF 濃度の平均は 99 pg/g lipid であった。平成 26 年度 (2014 年) の同居家族認定者の検診受診者は 24 名で、血液中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度の平均値は 29 pg/g lipid で認定患者全体の平均値より低く、一般人とほぼ同じレベルであった。また、平成 26 年度 (2014 年) 油症検診を受診した未認定者 (155 名) の中に 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度が 50 pg/g lipid を超える受診者が 1 名存在した。

平成 13 年度から 26 年度までの 14 年間に血液中ダイオシン類濃度を分析した油症認定患者は 907 名に達した。この 907 名の油症認定患者の血液中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度は 2.7～1,800 pg/g lipid と広範囲であるが約 57%の患者は 50 pg/g lipid 以下であった。平成 25 年、26 年度に 75 名の同居家族認定患者が油症検診を受診した。油症認定患者 907 名のうち同居家族認定患者 75 名とその他の油症患者 832 名及び一般住民の血液中ダイオキシン類濃度を比較すると、同居家族認定者の平均総 TEQ (WHO2005) は一般住民の平均総 TEQ (WHO2005) とほぼ同じ値であった。血液中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃

度の平均値も一般人に近い値であった。一方、同居家族認定患者の中に血液中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度が 50 pg/g lipid を超える受診者が 10 名存在した。これらの方々は従来の認定基準でも患者認定されると考えられた。

F．研究発表

1．論文発表

1）Yasutake Daisuke, Hori Tsuguhide, Takahashi Koji, Kajiwara Jumboku, Watanabe Takahiro. Concentration of polychlorinated biphenyls (PCBs) and hydroxylated PCBs in seafood samples collected in Kyushu district, Japan. Organohalogen Compounds. 77, 386-389. 2015.

2）Kajiwara Jumboku, Todaka Takashi, Hirakawa Hironori, Miyawaki Takashi, Miyasita Cihiro, Itoh Sachiko, Sasaki Seiko, Araki Atsuko, Kishi Reiko, Furue Masutaka. Congener-specific comparison of dioxin and PCB concentrations in umbilical cord blood collected in Hokkaidou, Japan. Organohalogen Compounds. 77, 405-408. 2015.

3）梶原淳睦, 戸高　尊, 平川博仙, 堀　就英, 平田輝昭, 飯田隆雄, 内　博史, 古江増隆. 油症認定患者の血液中ダイオキシン類濃度の分布. 福岡医学雑誌. 106(5). 149-153. 2015.

4）安武大輔、小木曽俊孝、堀　就英、宮脇　崇、山本貴光、梶原淳睦、平田輝昭、内　博史、古江増隆. 福岡県油症検診 (2011-2014 年度) 受診者における血液中 PCB 濃度と傾向. 福岡医学雑誌. 106(5). 154-159. 2015.

5）Miyawaki Takashi, Hirakawa Shusaku, Todaka Takashi, Hirakawa Hironori, Hori Tsuguhide, Kajiwara Jumboku, Uchi Hiroshi, Furue Masutaka. A Study on Polychlorinated Biphenyls Specifically-Accumulated in Blood of Yusho Patients Collected from Medical Check-Ups in 2012. Fukuoka Igaku Zasshi. 106(5). 160-168. 2015.

6）梶原淳睦. 環境化学物質の暴露（2） POPs（ダイオキシン・PCB 類）の暴露実態. 公衆衛生. 79(5).347-352. 2015.

2．学会発表

1）Yasutake Daisuke, Hori Tsuguhide, Takahashi Koji, Kajiwara Jumboku, Watanabe Takahiro. Concentration of polychlorinated biphenyls (PCBs) and hydroxylated PCBs in seafood samples collectedin Kyushu district, Japan. 35TH INTERNATIONAL SYMPOSIUM HALOGENATED PERSISTENT ORGANIC POLLUTANTS, San Pauro, Brazil, (2015, August)

2）Kajiwara Jumboku, Todaka Takashi, Hirakawa Hironori, Miyawaki Takashi, Miyasita Cihiro, Itoh Sachiko, Sasaki Seiko, Araki Atsuko, KIshi Reiko, Furue Masutaka. Congener-specific comparison of dioxin and PCB concentrations in umbilical cord blood collected in Hokkaidou, Japan. 35TH

INTERNATIONAL SYMPOSIUM HALOGENATED PERSISTENT ORGANIC POLLUTANTS, San Pauro, Brazil, (2015, August)

３）梶原 淳睦, 戸高 尊, 平川博仙, 堀 就英, 小木曽 俊孝, 宮脇 崇, 飛石 和大, 高尾 佳子, 平田 輝昭, 岸 玲子, 古江 増隆, 血液中ダイオキシン濃度のクロスチェック 第 24 回環境化学討論会(札幌市)、2015 年 6 月 24-26 日

Ｇ．知的財産権の出願・登録状況

１．特許取得　　なし

２．実用新案登録　なし

３．その他　　なし

表１　コントロール血清中PCDD、PCDF及びノンオルソPCB分析値の再現性
（2014年、SC1～SC19）

	Mean	Median	SD	Min	Max	CV(%)
2,3,7,8-TCDD	1.26	1.31	0.34	ND	1.59	
1,2,3,7,8-PeCDD	5.92	5.92	0.87	4.55	7.25	14.8%
1,2,3,4,7,8-HxCDD	5.02	5.05	0.51	3.89	5.81	10.1%
1,2,3,6,7,8-HxCDD	39.90	39.06	3.53	33.94	47.50	8.8%
1,2,3,7,8,9-HxCDD	7.94	7.60	1.22	6.51	10.78	15.3%
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	105.78	102.13	21.39	85.14	178.15	20.2%
OCDD	1072.69	1150.00	260.10	554.03	1301.78	24.2%
Total PCDD	1238.51	1302.25	269.75	713.47	1542.31	21.8%
2,3,7,8-TCDF	0.53	ND	0.14	ND	1.05	
1,2,3,7,8-PeCDF	0.65	ND	0.41	ND	1.71	
2,3,4,7,8-PeCDF	5.27	5.12	0.70	4.38	6.94	13.2%
1,2,3,4,7,8-HxCDF	5.60	5.47	0.56	4.73	6.71	10.1%
1,2,3,6,7,8-HxCDF	5.37	5.25	0.50	4.71	6.30	9.3%
2,3,4,6,7,8-HxCDF	1.08	ND	0.32	ND	2.30	
1,2,3,7,8,9-HxCDF	ND					
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	12.71	12.89	1.45	9.60	14.89	11.4%
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	ND					
OCDF	ND					
Total PCDF	35.22	36.05	2.62	30.17	39.35	7.4%
344'5-TCB(#81)	ND					
33'4'4'-TCB(#77)	33.86	34.43	3.59	27.05	38.29	10.6%
33'44'5-PenCB(#126)	20.83	20.73	2.29	17.43	26.15	11.0%
33'44'55'-HxCB(169)	16.71	16.24	1.48	14.57	18.82	8.9%
Total Non-ortho PCBs	76.40	77.76	6.36	64.66	86.75	8.3%
Total	1350.13	1423.07	274.76	812.19	1655.35	20.4%
◆【WHO-2005】◆						
T PCDDs-TEQ	13.63	13.76	1.19	11.75	15.41	8.7%
T PCDFs-TEQ	4.17	4.05	0.39	3.68	4.96	9.3%
T Non-ortho PCBs-TEQ	2.59	2.56	0.27	2.18	3.18	10.3%
Total-TEQ	19.54	19.07	1.53	17.42	21.49	7.9%
脂肪含量	0.33	0.34	0.02	0.29	0.36	6.7%

CB: chlorinated biphenyl, CDD: chlorinated dibenzo-p-dioxins, CDF: chlorinated dibenzofurans, Hx: hexa, Hp: hepta, ND: less than the determination limit, OCDD: octachlorodibenzo-p-dioxin, OCDF: octachlorodibenzofurans, PCB: polychlorinated biphenyl, PCDD:polychlorinated dibenzo-p-dioxin, PCDF:polychlorinated dibenzofuran, Pe:penta, TCB:tetrachlorobiphenyl, TCDD:tetrachlorodibenzo-p-dioxin, TCDF:tetrachlorodibenzofuran, TEQ:toxic equivalent quantity.

表２　油症認定患者及び未認定者血液中PCDDs、PCDFs、及びノンオルソPCB類濃度測定結果（2014年）

(pg/g lipid)

	2014年検診結果								一般の人			
	認定(N=249)				未認定(N=155)				(2004年, N=127)			
Congeners	Mean	SD	Min	Max	Mean	SD	Min	Max	Mean	SD	Min	Max
2,3,7,8-TCDD	1.5	0.95	ND	7.7	1.2	0.84	ND	4.1	1.9	0.84	ND	4.3
1,2,3,7,8-PeCDD	8.7	5.0	ND	41	6.3	4.0	ND	20	9.0	3.4	3.2	20
1,2,3,4,7,8-HxCDD	2.1	1.6	ND	12	1.8	1.1	ND	6.5	3.6	1.9	ND	13
1,2,3,6,7,8-HxCDD	33	30	2.9	250	16	13	2.1	69	28	11	7.3	70
1,2,3,7,8,9-HxCDD	3.0	2.6	ND	18	2.7	2.3	ND	16	4.5	2.8	ND	16
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	36	22	5.5	210	37	29	7.1	256	78	55	18	470
OCDD	520	320	78	1800	619	704	136	7573	1200	640	180	7600
Total PCDDs	600	340	100	1900	684	739	156	7889	1300	1000	210	8200
2,3,7,8-TCDF	2.1	4.8	ND	43	0.8	0.7	ND	6.1	1.0	0.72	ND	4.5
1,2,3,7,8-PeCDF	1.1	1.1	ND	6.8	0.71	0.6	ND	4.3	0.67	0.55	ND	4.6
2,3,4,7,8-PeCDF	99	150	4.1	1300	15	11	2.0	57	17	7.7	6.0	63
1,2,3,4,7,8-HxCDF	18	37	ND	400	2.8	2.0	ND	13	5.0	2.7	ND	20
1,2,3,6,7,8-HxCDF	9.9	15	ND	170	3.4	2.5	ND	13	5.7	2.6	ND	16
2,3,4,6,7,8-HxCDF	1.2	0.82	ND	6.6	1.2	0.50	ND	3.8	1.2	0.8	ND	5.2
1,2,3,7,8,9-HxCDF	1.0	0.19	ND	3.3	ND				ND			
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	2.0	2.7	ND	21	1.5	1.2	ND	9.5	2.2	2.1	ND	14
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	ND				ND				ND			
OCDF	ND				ND				2.1	1.4	ND	18
Total PCDFs	140	200	14	1900	29	16	11	84	37	14	15	86
344'5-TCB(81)	5.5	3.2	ND	49	5.3	2.1	ND	28	5.6	2.3	ND	24
33'44'-TCB(77)	6.7	6.5	ND	75	5.3	2.0	ND	26	8.4	4.8	ND	31
33'44'5-PenCB(126)	90	77	ND	610	80	87	ND	431	110	80	17	520
33'44'55'-HxCB(169)	150	120	ND	680	72	67	ND	531	64	27	16	190
Total Non-ortho PCBs	260	170	ND	1100	162	147	ND	840	190	110	59	740
Total	990	540	220	3300	880	810	210	8200	1600	1000	290	8500
◆【WHO-98】◆												
PCDDs-TEQ	14	8.5	1.7	72	10	6.2	1.6	33	15	5.7	5.0	34
PCDFs-TEQ	53	78	2.9	690	8.4	5.8	1.5	31	10	4.3	3.5	33
Non-ortho PCBs-TEQ	10	8.3	0.61	65	8.7	9.3	0.55	45	12	8.2	2.0	54
Total TEQ	78	88	7.4	780	27	19	3.7	94	37	16	12	100
◆【WHO-05】◆												
PCDDs-TEQ	15	8.5	1.8	72	10	6.2	1.6	33	16	5.9	5.1	35
PCDFs-TEQ	33	49	2.0	440	5.4	3.7	1.1	19	6.6	2.5	2.3	14
Non-ortho PCBs-TEQ	14	10	0.8	74	10	10	0.7	50	13	8.6	2.6	58
Total TEQ	61	60	6.9	540	26	19	3.4	88	37	16	12	100
Lipid(%)	0.28	0.06	0.17	0.46	0.29	0.06	0.19	0.46	0.33	0.05	0.22	0.49

CB: chlorinated biphenyl, CDD: chlorinated dibenzo-p-dioxins, CDF: chlorinated dibenzofurans, Hx: hexa, Hp: hepta, ND: less than the determination limit, OCDD: octachlorodibenzo-p-dioxin, OCDF: octachlorodibenzofurans, PCB: polychlorinated biphenyl, PCDD:polychlorinated dibenzo-p-dioxin, PCDF:polychlorinated dibenzofuran, Pe:penta, TCB:tetrachlorobiphenyl, TCDD:tetrachlorodibenzo-p-dioxin, TCDF:tetrachlorodibenzofuran, TEQ:toxic equivalent quantity.

表3　油症認定患者及び一般人の血中PCDDｓ、PCDFｓ及びノンオルソPCB濃度測定結果
(2001-2014年)

(pg/g lipid)

	油症患者(N=907)					一般の人 (N=127、2004年)				
Congeners	Mean	SD	Min	Max	Median	Mean	SD	Min	Max	Median
2,3,7,8-TCDD	1.6	1.0	ND	8.6	1.4	1.9	0.84	ND	4.3	1.8
1,2,3,7,8-PeCDD	9.2	5.7	ND	48	8.0	9.0	3.4	3.2	20	8.7
1,2,3,4,7,8-HxCDD	2.3	1.8	ND	15	2.1	3.6	1.9	ND	13	3.2
1,2,3,6,7,8-HxCDD	37	35	2.5	310	25	28	11	7.3	70	25
1,2,3,7,8,9-HxCDD	3.6	3.2	ND	36	2.9	4.5	2.8	ND	16	3.9
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	42	52	ND	1200	33	78	55	18	470	62
OCDD	600	557	72	7900	490	1200	640	180	7600	940
Total PCDDs	700	610	100	9200	580	1300	1000	210	8200	1000
2,3,7,8-TCDF	1.7	2.9	ND	43	1.1	1.0	0.72	ND	4.5	ND
1,2,3,7,8-PeCDF	1.1	1.0	ND	8.1	ND	0.67	0.55	ND	4.6	ND
2,3,4,7,8-PeCDF	120	187	2.7	1800	38	17	7.7	6.0	63	16
1,2,3,4,7,8-HxCDF	27	57	ND	600	6.8	5.0	2.7	ND	20	4.4
1,2,3,6,7,8-HxCDF	12	19	ND	202	5.9	5.7	2.6	ND	16	5.2
2,3,4,6,7,8-HxCDF	1.2	0.80	ND	8.7	ND	1.2	0.8	ND	5.2	ND
1,2,3,7,8,9-HxCDF	1.0	0	ND	3.3	ND	ND				
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	2.3	3.6	ND	74	ND	2.2	2.1	ND	14	ND
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	1.0	0.1	ND	2.7	ND	ND				
OCDF	2.0	1.2	ND	38	ND	2.1	1.4	ND	18	ND
Total PCDFs	170	258	12	2600	60	37	14	15	86	35
344'5-TCB(#81)	5.6	3.1	ND	49	ND	5.6	2.3	ND	24	ND
33'44'-TCB(#77)	7.2	8.1	ND	150	ND	8.4	4.8	ND	31	ND
33'44'5-PenCB(#126)	95	82	ND	680	74	110	80	17	520	90
33'44'55'-HxCB(#169)	170	140	10	1300	130	64	27	16	190	58
Total Non-ortho PCBs	270	197	25	1500	230	190	110	59	740	160
Total	1100	796	170	9700	950	1600	1000	290	8500	1300
◆【WHO-98】◆										
T PCDDs-TEQ	16	10	1.7	77	13	15	5.7	5.0	34	15
T PCDFs-TEQ	63	100	1.9	970	22	10	4.3	3.5	33	10
T Non-ortho PCBs-TEQ	11	9	0.6	77	9	12	8.2	2.0	54	9.5
Total-TEQ	90	110	6.3	1100	49	37	16	12	100	35
◆【WHO-05】◆										
T PCDDs-TEQ	15	9.6	1.8	76	13	16	5.9	5.1	35	11
T PCDFs-TEQ	36	57	1.3	440	13	6.6	2.5	2.3	14	10
T Non-ortho PCBs-TEQ	14	11	0.8	94	12	13	8.6	2.6	58	9.5
Total-TEQ	65	70	6.3	540	41	37	16	12	100	31
Lipid(%)	0.29	0.06	0.16	0.64	0.29	0.33	0.05	0.22	0.49	0.31
Age(years)	65.6	13.7	31	98	66	68.1	5.4	60	86	67

CB: chlorinated biphenyl, CDD: chlorinated dibenzo-p-dioxins, CDF: chlorinated dibenzofurans, Hx: hexa, Hp: hepta, ND: less than the determination limit, OCDD: octachlorodibenzo-p-dioxin, OCDF: octachlorodibenzofurans, PCB: polychlorinated biphenyl, PCDD:polychlorinated dibenzo-p-dioxin, PCDF:polychlorinated dibenzofuran, Pe:penta, TCB:tetrachlorobiphenyl, TCDD:tetrachlorodibenzo-p-dioxin, TCDF:tetrachlorodibenzofuran, TEQ:toxic equivalent quantity.

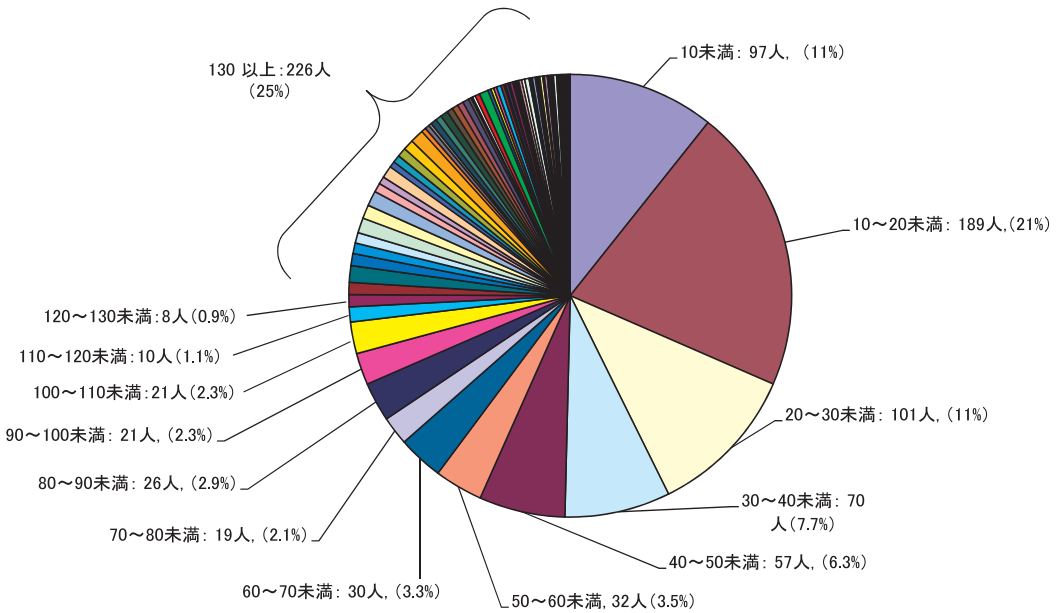
表4　油症患者、同居家族認定患者の血液中PCDD、PCDF及びノンオルソPCB濃度測定結果

(pg/g lipid)

	油症患者(同居家族認定を除く、N=832)					同居家族認定者 (N=75)					一般の人 (N=127、2004年)				
Congeners	Mean	SD	Min	Max	Median	Mean	SD	Min	Max	Median	Mean	SD	Min	Max	Median
2,3,7,8-TCDD	1.6	1.0	ND	8.6	1.4	1.4	1.3	ND	7.4	1.3	1.9	0.84	ND	4.3	1.8
1,2,3,7,8-PeCDD	9.5	5.8	ND	48	8.2	6.6	3.8	1.8	28	6.3	9.0	3.4	3.2	19.8	8.7
1,2,3,4,7,8-HxCDD	2.4	1.8	ND	15	2.2	1.8	1.4	ND	9.4	ND	3.6	1.9	ND	13.4	3.2
1,2,3,6,7,8-HxCDD	38	36	2.5	314	26	20	13	2.9	91	17	28	11	7.3	70.1	25
1,2,3,7,8,9-HxCDD	3.7	3.2	ND	36	3.0	2.8	2.5	ND	15	2.2	4.5	2.8	ND	16.4	3.9
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	42	54	ND	1224	34	37	24	10	170	32	78	55	18	470	62
OCDD	619	571	72	7905	506	400	295	81	1700	310	1200	640	180	7600	940
Total PCDDs	716	626	102	9221	595	470	320	110	1800	380	1300	1000	210	8200	1000
2,3,7,8-TCDF	1.8	3.0	ND	43	1.1	0.9	1.0	ND	7.5	ND	1.0	0.72	ND	4.5	ND
1,2,3,7,8-PeCDF	1.1	1.1	ND	8.1	ND	0.83	1.0	ND	8.3	ND	0.67	0.55	ND	4.6	ND
2,3,4,7,8-PeCDF	120	192	2.7	1800	44	29	43	4.4	324	15	17	7.7	6.0	63.4	16
1,2,3,4,7,8-HxCDF	29	59	ND	600	7.8	5.3	9	ND	78	3.2	5.0	2.7	ND	19.8	4.4
1,2,3,6,7,8-HxCDF	13	19	ND	200	6.4	4.7	5.2	ND	35	3.7	5.7	2.6	ND	15.8	5.2
2,3,4,6,7,8-HxCDF	1.2	0.80	ND	8.7	ND	1.2	0.7	ND	5.6	ND	1.2	0.8	ND	5.2	ND
1,2,3,7,8,9-HxCDF	ND					ND					ND				
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	2.4	3.7	ND	74	ND	1.6	1.7	ND	11.3	ND	2.2	2.1	ND	14.2	ND
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	1.0	0.1	ND	2.7	ND	ND					ND				
OCDF	2.0	1.2	ND	38	ND	ND					2.1	1.4	ND	17.8	ND
Total PCDFs	180	266	12	2600	70	48	58	13	460	30	37	14	15	86	35
344'5-TCB(#81)	5.6	3.2	ND	49	ND	5.3	1.7	ND	18	ND	5.6	2.3	ND	24.0	ND
33'44'-TCB(#77)	7.4	8.4	ND	150	ND	5.6	2.3	ND	18	ND	8.4	4.8	ND	31.2	ND
33'44'5-PenCB(#126)	97	83	ND	680	76	81	72	ND	390	62	110	80	17	520	90
33'44'55'-HxCB(#169)	170	146	10	1300	130	93	72	12	340	68	64	27	16	190	58
Total Non-ortho PCBs	280	200	25	1500	240	190	135	44	730	140	190	110	59	740	160
Total	1200	809	170	9700	990	700	454	220	2400	580	1600	1000	290	8500	1300
◆【WHO-98】◆															
T PCDDs-TEQ	16	10	1.7	77	14	12	7.2	3.2	48	10	15	5.7	5.0	34.5	15
T PCDFs-TEQ	67	103	1.9	970	24	17	27	2.7	170	8.6	10	4.3	3.5	33.5	10
T Non-ortho PCBs-TEQ	11	9	0.6	77	9	9.0	7.8	1.2	42	7.3	12	8.2	2.0	53.8	9.5
Total-TEQ	94	114	6.3	1100	53	36	34	9.0	260	27	37	16	12	100	35
◆【WHO-05】◆															
T PCDDs-TEQ	15	9.7	1.8	76	13	11	6.3	3.3	48	10	16	5.9	5.1	35.3	11
T PCDFs-TEQ	39	59	1.3	440	14	10	14	1.8	110	5.6	6.6	2.5	2.3	14.4	10
T Non-ortho PCBs-TEQ	15	11	0.8	94	12	11	8.9	2.3	48	8.7	13	8.6	2.6	57.6	9.5
Total-TEQ	69	72	6.3	540	43	32	27	8.2	210	26	37	16	12	100	31
Lipid(%)	0.29	0.07	0.16	0.64	0.29	0.27	0.04	0.20	0.41	0.27	0.33	0.05	0.22	0.49	0.31
Age(years)	66.0	13.8	31	98	67	59.0	9.3	45	89	59	68.1	5.4	60	86	67

CB: chlorinated biphenyl, CDD: chlorinated dibenzo-p-dioxins, CDF: chlorinated dibenzofurans, Hx: hexa, Hp: hepta, ND: less than the determination limit, OCDD: octachlorodibenzo-p-dioxin, OCDF: octachlorodibenzofurans, PCB: polychlorinated biphenyl, PCDD:polychlorinated dibenzo-p-dioxin, PCDF:polychlorinated dibenzofuran, Pe:penta, TCB:tetrachlorobiphenyl, TCDD:tetrachlorodibenzo-p-dioxin, TCDF:tetrachlorodibenzofuran, TEQ:toxic equivalent quantity.

図1　油症認定患者の血液中2,3,4,7,8-PeCDF濃度分布（n=907）
（pg/g　lipid）



分担研究報告書

地域住民における血中ダイオキシン類濃度と疾病および疾病マーカーに関する疫学調査

研究分担者 二宮 利治
（九州大学大学院医学研究院附属総合コホートセンター研究計画管理部門・教授）

研究要旨 ダイオキシン類は細胞に酸化ストレスを与えるため、様々な病態を引き起こすと考えられている。しかしながら、ダイオキシン類による人体影響の実態は未だ不明な点が多い。平成 27 年度は、福岡県久山町に在住する地域住民 495 人（平均年齢 62 歳）を対象に断面調査を実施し、血中ダイオキシン類濃度測定のための採血と心血管病や悪性疾患、生活習慣病などの有病率調査および様々な疾病マーカー測定を行った。予定サンプル数 500 人に対し 495 人調査を実施したこと、各調査および検査の欠損値が少ないこと（欠損率 1.4%以下）から、計画していた調査を十分達成できたと考える。今後、血中ダイオキシン類濃度の測定完了後に詳細な解析を進める予定である。

A. 研究目的

ダイオキシン類は、ポリ塩化ジベンゾパラジオキシン（PCDD）、ポリ塩化ジベンゾフラン（PCDF）、ダイオキシン様ポリ塩化ビフェニル（DL-PCB）の総称である。主に物が燃焼するときに生成されるため、自然界に環境汚染物質として拡散し、食物連鎖のなかで微量ながらも人体を汚染している。

ダイオキシン類は、ダイオキシン受容体に結合することにより細胞に強い酸化ストレスを与える。そのため、様々な病態を引き起こすと考えられているが、地域住民におけるダイオキシン類による人体影響の実態は未だつかめていない。

本研究では、地域一般住民を対象に断面調査を行い、血中ダイオキシン類濃度と疾病の有無および疾病マーカーとの関連を検討する。

B. 研究方法

平成 27 年 6 月 26 日から 8 月 29 日に福岡県久山町で実施された生活習慣病健診を受診した地域住民を対象として研究説明を行い、500 人に研究参加への同意を得た。研究説明は医師もしくは訓練を受けた看護師が実施した。続いて、平成 27 年 10 月 23 日から 11 月 29 日の 15 日間に最終的に調査を辞退した 5 人を除いた 495 人（平均年齢 62 歳）を対象に断面調査を実施し、血中ダイオキシン類濃度測定のための採血と心血管病や悪性疾患、生活習慣病などの有病率調査および様々な疾病マーカー測定を行った。

断面調査では検診票を用いて自覚

症状、既往歴、現病歴、生活歴等の調査を行い、内科、眼科、皮膚科の医師の診察により身体所見を検査した。さらに、胸部Ｘ線写真、心電図、腹部エコー、骨密度測定、皮膚 AGE 検査を実施した。採血では血中ダイオキシン類濃度に加え、血液生化学検査および免疫学的検査、ホルモン学的検査を行った。血中ダイオキシン類濃度の測定は北九州生活科学センターに依頼した。

（倫理面の配慮）

本研究は、「疫学研究に関する倫理指針」に基づき研究計画書を作成し、九州大学医学部倫理委員会の承認を得て行われた。また研究対象者から書面にて研究参加への同意を取得した上で実施された。研究者は、対象者の個人情報の漏洩を防ぐ上で細心の注意を払い、その管理に責任を負う。

C. 研究結果

本年度は、495 人の地域住民に対して断面調査を実施した。表 1 に示すように、各検査におけるデータの欠損率は 0～1.4%と著しく低かった。血中ダイオキシン類濃度測定のための採血は 495 人全員に実施した。次に調査参加者の特性を表 2 に示す。平均年齢は 61.6 歳、男性 64.9%、平均体重は 57.2kg、平均 Body Mass Index は 22.9kg/m^2、平均収集期血圧は 130.6mmHg、拡張期血圧は 74.0mmHg であった。また年齢階級別に参加者の分布を検討したところ、60－74 歳の参加が多かった（図 1）。

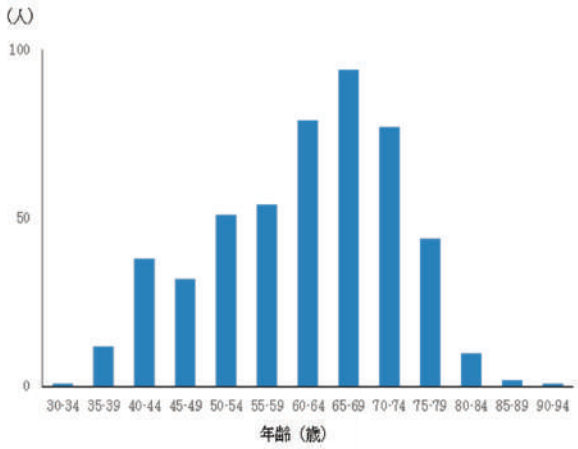


図 1：調査参加者の年齢階級別分布

D. 考察

今年度は、研究計画書の予定通り久山町の地域住民を対象に血中ダイオキシン類濃度測定のための採血を含む断面調査を実施した。予定サンプル数 500 人に対し 495 人調査を実施したこと、各調査および検査の欠損値が少ないこと（欠損率 1.4%以下）から、計画していた調査を十分達成できたと考える。

平成 28 年度の予定として、まず、平成 27 年度に実施した断面調査のデータの整備、データセット化を行う。続いて、血中ダイオキシン類濃度の測定完了後に、地域住民のおける血中ダイオキシン類濃度の年齢階級別分布を明らかにする。さらに、血中ダイオキシン類濃度と調査した疾患の有病率および各疾患バイオマーカー値との関係を検討する。加えて、本調査で得られた地域住民の成績と油症患者の成績を比較することにより、ダイオ

キシン類が人体に及ぼす影響を明らかにする。

E. 結論

本研究では、地域住民において血中ダイオキシン類濃度と様々な疾患や疾病マーカーとの関連を検討する。本年度は、福岡県久山町に在住する地域住民 495 人を対象に血中ダイオキシン類濃度の測定を含む断面調査を計画通りに完了した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Ohkuma T, Hirakawa Y, Nakamura U, Kiyohara Y, Kitazono T, Ninomiya T. Association between eating rate and obesity: a systematic review and meta-analysis. Int J Obes (Lond) 39: 1589-1596, 2015

2. 学会発表　なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得　なし
2. 実用新案登録　なし
3. その他　なし

表 1　調査実施項目と欠損率

調査項目	実施人数	欠損率
血液検査	495 人	0%
ダイオキシン類濃度測定	495 人	0%
生化学検査	495 人	0%
免疫学的検査	495 人	0%
ホルモン学的検査	495 人	0%
尿検査	493 人	0.4%
血圧測定	495 人	0%
身体計測	495 人	0%
体組成測定	488 人	1.4%
胸部レントゲン検査（直接法）	489 人	1.2%
心電図検査	495 人	0%
腹部エコー検査	495 人	0%
骨密度測定（DXA 法）	494 人	0.2%
皮膚 AGE 測定	489 人	1.2%
問診（現病歴、既往歴、生活歴、服薬状況）	495 人	0%
内科診察	494 人	0.2%
皮膚科診察	495 人	0%
眼科診察	495 人	0%

表 2　調査参加者の特性[1]

	全体 （495 人）	男性 （174 人）	女性 （321 人）
年齢、歳	61.6±11.3	63.9±10.8	60.4±11.4
性別（男性）、%	35.2	—	—
体重、kg	57.2±10.4	64.7±9.2	53.2±8.7
Body mass index、kg/m^2	22.9±3.3	23.6±3.0	22.5±3.4
収縮期血圧、mmHg	130.6±18.9	134.7±17.9	128.4±19.1
拡張期血圧、mmHg	74.0±10.4	76.1±10.6	72.8±10.1

[1] 平均値±標準偏差または割合

分担研究報告書

桂枝茯苓丸の効果に関する研究

研究分担者　三苫　千景　九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター　准教授
今福　信一　福岡大学医学部皮膚科　教授
研究協力者　貝沼　茂三郎　九州大学大学院医学研究院地域医療教育ユニット　准教授

研究要旨　我々はこれまでの培養ヒト表皮細胞を用いた基礎的研究で桂枝茯苓丸が抗酸化ストレス作用を有することを明らかにした。今年度、油症患者 52 名を対象に桂枝茯苓丸の臨床試験を行った。現在までに把握している臨床試験の概要について報告する。

A．研究目的

カネミ油に含まれているダイオキシン類似化合物（以下、ダイオキシン類）は様々な細胞に発現しているアリル炭化水素受容体（AhR）を介して様々な毒性を発揮する。しかし、ダイオキシン類は脂溶性で半減期が長く生体内で代謝されないため、その作用は長期間持続し、現在のところそれを緩和する治療法は確立していない。基礎的研究では生薬の有効成分の多くが AhR 活性を阻害する作用を有することが明らかになった。漢方方剤の中で特にその作用が強かった桂枝茯苓丸は油症患者の様々な症状を緩和する治療薬になりうる可能性を考え、この臨床試験を計画し実施するに至った。

B．研究方法

2015年7月から油症患者を対象に九州大学病院、長崎県五島中央病院の油症外来で桂枝茯苓丸内服による臨床試験を実施した。参加者は桂枝茯苓丸を毎食前 2.5ｇ（1包）ずつ 3 回内服した。投与前後で末梢神経、皮膚、呼吸器症状、全身倦怠感に関する VAS 評価、SF-36 により定量的に評価された QOL、探索的項目として CTCAE ver.4.0.による末梢神経、皮膚、呼吸器症状、全身倦怠感に関する評価を行った。また、投与前後で患者血液を採取し、血球、一般生化学で副作用の有無を確認した。

（倫理面への配慮）

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成 26 年 12 月 22 日制定、文部科学省・厚生労働省）」に則り研究計画書を作成し、九州大学病院倫理審査委員会の承認を得て行われた。本研究は、参加対象者から書面にて研究参加への同意を取得したうえで実施した。研究担当者は、参加対象者の個人情報の漏えいを防ぐため匿名化するなど細心の注意を払い、その管理に責任を負う。

C．研究結果

九州大学病院油症外来で 26 名、長崎県五島中央病院で 26 名を対象に試験を実施した。男性 23 名、女性 29 名、平均年齢は男性 70.22 歳（49-86）、女性 65.07 歳（45-83）、直近の血液中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度は男性平均 80.49 pg/g lipid（中央値 40.66, 4.74-509.85）、女性平均 238.12 pg/g lipid（中央値 96.52, 5.24-872.13）だった。参加 52 名中、33 名終了、9 名継続中、10 名中止した（2016

年 1 月現在)。中止にいたった事象は下痢、腹痛、腹部膨満感など胃腸症状で、重篤な有害事象は現在までのところみられていない。

D．考察・結論

油症患者を対象に桂枝茯苓丸の臨床試験を実施した。基礎的研究では、桂枝茯苓丸、生薬は強い抗酸化ストレス作用を認めたが、生体内ではどのような効果が得られる不明である。この試験が終了次第、桂枝茯苓丸内服前後に評価した VAS、QOL などについて解析し、投与前後の血液中酸化ストレスマーカーの変動についても検証する予定である。

E．研究発表

１．論文発表

なし

２．学会発表

なし

F．知的財産権の出願・登録状況

１．特許取得

該当なし

２．実用新案登録

該当なし

分担研究報告書

対照群健康実態調査との比較における油症患者の世代別傾向に関する研究

研究分担者　赤羽　学　奈良県立医科大学　健康政策医学講座　准教授
研究協力者　松本　伸哉 奈良県立医科大学　健康政策医学講座　博士研究員
今村　知明 奈良県立医科大学　健康政策医学講座　教授
神奈川芳行 奈良県立医科大学　健康政策医学講座　非常勤講師

研究要旨　平成 20 年度実施のカネミ油症患者実態調査を油症発生前に出生していた群と発生後に出生した群に区分し、一般成人を対象に実施した対照群調査結果と比較した。油症発生前出生群と発生後出生群における「これまでにかかったことがある」疾患や症状の有症割合を比較すると、前者よりも後者において低下していた。油症発生後出生群で有症割合が高かったのは、眼脂過多、色素沈着、爪の変形、全身倦怠感、手足のしびれ等であった。多数の症状で差が見られることはなかったが、眼脂過多や色素沈着、爪の変形などの特徴的な症状で差があった。

A．　研究目的

油症患者の健康状態はこれまでに繰り返し調査が行われ、様々な症状や疾患とダイオキシン濃度との関連が報告されてきた[1-3]。油症は、1960 年代後半に発生したダイオキシン類による中毒事件であり、既に 40 年余が経過している。油症患者の現在の症状には加齢によるものも少なからず含まれていると考えられるため、対照群健康実態調査（平成 22 年度実施）を行い、油症患者の健康実態調査[4]（平成 20 年度実施）と有症状率を比較した[5-6]。しかし、油症認定患者には、油症発生前出生患者（いわゆる「１世」）と発生後出生患者（いわゆる「２世」）が含まれており、世代によって有症状率に違いがある可能性がある。

本研究では、油症患者群を油症発生前出生群（1 世）と発生後出生群（2 世）に区分して、対照群と油症患者群の健康実態調査の比較を行い、世代による有症状率の差を明らかにすることを目的とした。

B．　研究方法

本研究では、一般成人を対象として平成 22 年度に実施した対照群調査と平成 20 年度に実施されたカネミ油症患者の健康実態に関するアンケート調査（以下、「患者実態調査」とする。）の結果を、油症発生前出生群（1 世）と発生後出生群（2 世）に区分して世代による有症状率の差と比較した。

以下に患者実態調査および対照群調査の概要を示す。

B．1．患者実態調査

平成 19 年 4 月 24 日時点で生存している認定患者および平成 20 年度に新たに認定された計 1420 名のうち、所在不明者等を除いた 1331 名の油症患者を調査対象として、平成 20 年度に実施された郵送アンケート調査「患者実態調査」の結果[4]を本研究における油症患者の健康状態として利用した。調査の回答者は 1131 名で、回収率 85.0％である[4]。

B．2． 対照群調査

対照群の調査対象は、アンケート調査会社である（株）日本能率協会総合研究所のモニターに登録されている 30 代から 80 代の一般成人男女から、患者実態調査の回答者の居住地域分布に近似させて調査対象 1,800 名を抽出した。平成 22 年 12 月から平成 23 年 1 月にかけて患者実態調査の設問項目をベースとしたアンケート調査を FAX で実施した。

B．3． 患者実態調査と対照群調査の比較

患者実態調査における各自治体の「調査票」を一つのファイルにまとめ、生年月日不明や「かかったことのある病気」項目に入力不備があるものを除外した。その後、油症患者群を油症発生前出生群（1 世）と発生後出生群（2 世）に区分して、対照群と油症患者群の健康実態調査の比較を行い、世代による有症状率の差を比較した。なお、「油症２世」は、1968 年 2 月 1 日以降に出生した患者とした。

患者実態調査と対照群調査では年齢階級別の回収割合が異なっているため、患者実態調査の年齢階級別割合に合わせて対照群調査の回答数を補正した。それらの補正値をもとに回答者の割合を算出し、比較分析に用いた。

統計解析ソフトウェア PASW® Statistics 21 を用いたカイ二乗検定を実施した。

C． 研究結果

表１に本研究で対象とした患者群と対照群を示す。油症患者群では、1 世：1056 名、2 世：61 名であり、対照群ではそれぞれ 1026 名と 186 名であった。

表２に各調査項目の分析結果を示す。表２中の数値は、対照群と油症群をカイ二乗検定で分析した際のｐ値であり、ｐ＜0.05 を*、ｐ＜0.01 を**として記載した。「これまでにかかったことのある病気」では、1 世において多くの項目で対照群との間で有意な差が認められたのに対し、2 世においてはほとんどの項目で有意な差が見られなかった。有意な差が見られたのは、「皮膚・爪の病気」と「その他の病気」であった。

表 2 で示されている有意差があった項目の中には、2 世が対照群と比較して高かった項目と低かった項目が含まれている。そこで 2 世で有意な差が見られた項目のみをグラフ化した（図１、２）。2 世において油症群が対照群よりも有症状率が高かったものは、躁うつ病、眼脂過多（めやに）、歯肉の色素沈着（歯茎が黒い）、色素沈着（肌が黒くなる）、爪の変形、全身倦怠感（体がだるい）、手足のしびれ、であった（図１）。一方、2 世において油症群が低かったものは、乱視、せき、高血圧、下痢、ざ瘡（にきび）、紫斑（内出血）、であった。下痢は 1 世と 2 世ともに同じ傾向を示していた（図２）。

D． 考察

1 世では油症群と対照群で顕著な差が見られていたが、2 世では多くの項目で差が見られなかった。2 世で差が見られたものの多くは、眼脂過多や色素沈着、爪の変形などの特徴的な症状であり、躁うつ病以外は診断基準に含まれる項目である。診断基準に含まれる「せき」や「ざ瘡」、既存研究で PeCDF との関連が指摘されてきた「高血圧」や「紫斑」は対照群の方が高かったが、理由は不明である。

2 世は、油症原因物質であるダイオキシン類を胎児期に摂取あるいは経母乳的に摂取した認定患者で（患者実態調査時に 40 歳前後）、1 世に比べると若い世代の患者群である。具体的な症状に関する幼少期の記憶が 2 世において、あいまいな可能性も否定できない。しかし、1 世では対照群と比べ顕著な差が

みられているため、2 世においても今後の加齢変化が影響する可能性もあり、注意して経過を観察する必要があると考えられる。

本研究は Fax によるアンケート調査であるため、調査対象者が各病名を正確に認識しているかまでは確認できず、その影響が大きいかもしれない。また、対照群調査がモニター調査方式を採用したものであり、一般国民から無作為抽出された対象者ではない点、集計客体の年齢構成の差の相違等が本研究結果に影響する可能性も少なからずある。

E． 参考文献

1) 赤羽学、松本伸哉、今村知明、神奈川芳行：カネミ油症患者の症状と2,3,4,7,8-PeCDF濃度の関係に関する研究：熱媒体の人体影響とその治療法に関する研究、平成22年度総括・分担研究報告書、平成23年3月
2) 神奈川芳行、松本伸哉、赤羽学、小池創一、吉村健清、内博史、古江増隆、今村知明：2001 年度～2004 年度に血中 PeCDF 値を測定したカネミ油症認定患者の血液検査等の集計結果とその関係に関する研究、福岡医学雑誌 100:166-171,2009.
3) Kanagawa Y, Matsumoto S, Koike S, Tajima B, Fukiwake N, Shibata S, Uchi H, Furue M, Imamura T: Association of clinical findings in Yusho patients with serum concentrations of polychlorinated biphenyls, polychlorinated quarterphenyls and 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran more than 30 years after the poisoning event. Environ Health 2008, 7:47.
4) 「油症患者に係る健康実態調査結果の報告」 http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r98520000005hks.html
5) 一般成人を対象とした健康実態調査とカネミ油症患者実態調査との比較に関する研究：平成 23 年度研究報告書
6) 赤羽学、松本伸哉、神奈川芳行、三苫千景、内博史、吉村健清、古江増隆、今村　知明：一般成人を対象とした健康実態調査とカネミ油症患者実態調査の比較、福岡医学雑誌 106:78-84,2015.

F． 研究発表

1.論文発表
なし

2.学会発表
赤羽学、神奈川芳行、松本伸哉、吉村健清、今村知明：対照群健康実態調査との比較における油症患者の症状の世代別傾向、第 74 回日本公衆衛生学会総会、2015 年 11 月 4-6 日、長崎新聞文化ホール

G． 知的財産権の出願・登録状況

なし

表１．

	油症群	対照群
総数	1117	1212
男性	546	572
女性	571	640
発生前出生（1世）	1056	1026
男性	551	477
女性	545	549
発生後出生（2世）	61	186
男性	35	95
女性	26	91

表２．各調査項目の分析結果

・これまでにかかったことのある病気

油症1世

疾患	有症状率 患者群	対照群（補正）	P	
がん	10.1%	8.9%	0.3226	
脳・精神・神経の病気	60.2%	41.3%	0.0000	**
自律神経系の病気	48.4%	22.2%	0.0000	**
眼の病気	79.4%	69.4%	0.0000	**
口の中の病気	81.1%	65.9%	0.0000	**
耳・鼻の病気	67.9%	51.7%	0.0000	**
甲状腺の病気	9.0%	5.5%	0.0017	**
のど・気管支・肺の病気	71.7%	57.8%	0.0000	**
心臓の病気	43.0%	25.1%	0.0000	**
高血圧や血管の病気	50.7%	40.3%	0.0000	**
肝臓・胆のう・脾臓の病気	28.9%	15.1%	0.0000	**
すい臓の病気	15.1%	8.8%	0.0000	**
腎臓・膀胱の病気	38.3%	31.0%	0.0004	**
食道・胃・腸・肛門の病気	75.5%	68.3%	0.0002	**
血液・リンパの病気	32.6%	22.6%	0.0000	**
子宮・卵巣・婦人科系の病気	25.7%	22.8%	0.1221	
不妊症	2.0%	3.6%	0.0231	*
前立腺・男性機能に関する病気	9.8%	9.7%	0.9056	
骨・関節の病気	86.1%	74.2%	0.0000	**
皮膚・爪の病気	83.1%	53.3%	0.0000	**
アレルギー疾患	50.9%	46.3%	0.0358	*
膠原病	5.4%	2.4%	0.0004	**
その他の病気	81.9%	36.8%	0.0000	**

油症2世

疾患	有症状率 患者群	対照群（補正）	P	
がん	0.0%	1.6%	0.3153	
脳・精神・神経の病気	47.5%	30.4%	0.0525	
自律神経系の病気	27.9%	21.0%	0.3782	
眼の病気	54.1%	60.1%	0.5055	
口の中の病気	70.5%	63.1%	0.3858	
耳・鼻の病気	63.9%	57.8%	0.4842	
甲状腺の病気	6.6%	4.3%	0.5887	
のど・気管支・肺の病気	65.6%	66.1%	0.9514	
心臓の病気	18.0%	11.7%	0.3263	
高血圧や血管の病気	18.0%	13.7%	0.5141	
肝臓・胆のう・脾臓の病気	14.8%	4.7%	0.0606	
すい臓の病気	1.6%	2.1%	0.8466	
腎臓・膀胱の病気	31.1%	26.8%	0.5951	
食道・胃・腸・肛門の病気	68.9%	65.2%	0.6706	
血液・リンパの病気	18.0%	21.1%	0.6701	
子宮・卵巣・婦人科系の病気	21.3%	19.2%	0.7668	
不妊症	4.9%	4.7%	0.9651	
前立腺・男性機能に関する病気	0.0%	1.6%	0.3153	
骨・関節の病気	82.0%	75.0%	0.3481	
皮膚・爪の病気	75.4%	53.8%	0.0127	*
アレルギー疾患	49.2%	61.8%	0.1619	
膠原病	1.6%	2.4%	0.7546	
その他の病気	68.9%	30.5%	0.0000	**

・脳・精神・神経の病気

油症1世

疾患	有症状率 患者群	対照群（補正）	P	
脳腫瘍	0.6%	0.2%	0.1304	
脳卒中	0.7%	1.3%	0.1497	
脳梗塞	5.3%	3.8%	0.1083	
頭痛	35.9%	23.0%	0.0000	**
頭重	16.6%	4.2%	0.0000	**
神経痛	16.7%	7.3%	0.0000	**
知的障害	0.5%	0.2%	0.3908	
躁うつ病	6.4%	3.1%	0.0004	**
統合失調症	1.5%	0.5%	0.0217	*
幻覚	2.4%	1.4%	0.0936	
認知症	3.3%	1.3%	0.0016	**
もの忘れ	25.7%	13.1%	0.0000	**
かっとなりやすい・短気	13.4%	8.2%	0.0001	**
その他	0.0%	2.2%	0.0000	**

油症2世

疾患	有症状率 患者群	対照群（補正）	P	
脳腫瘍	1.6%	1.6%	1.0000	
脳卒中	0.0%	0.0%	–	–
脳梗塞	0.0%	1.6%	0.3153	
頭痛	27.9%	24.4%	0.6653	
頭重	4.9%	3.7%	0.7381	
神経痛	4.9%	1.9%	0.3634	
知的障害	0.0%	0.0%	–	–
躁うつ病	11.5%	1.6%	0.0282	*
統合失調症	0.0%	0.0%	–	–
幻覚	3.3%	0.0%	0.1539	
認知症	0.0%	0.0%	–	–
もの忘れ	3.3%	3.4%	0.9797	
かっとなりやすい・短気	11.5%	7.5%	0.4578	
その他	0.0%	2.0%	0.2696	

・自律神経系の病気

油症1世

疾患	有症状率 患者群	対照群（補正）	P	
起立性低血圧	8.1%	1.5%	0.0000	**
過敏性腸症候群	5.5%	2.4%	0.0003	**
多汗症	14.6%	2.1%	0.0000	**
汗が出にくい	5.1%	1.1%	0.0000	**
不眠	23.0%	10.5%	0.0000	**
不安神経症	7.9%	2.2%	0.0000	**
自律神経失調症	14.6%	7.4%	0.0000	**

油症2世

疾患	有症状率 患者群	対照群（補正）	P	
起立性低血圧	0.0%	1.6%	0.3153	
過敏性腸症候群	8.2%	3.9%	0.3238	
多汗症	0.0%	2.3%	0.2358	
汗が出にくい	3.3%	1.6%	0.5588	
不眠	9.8%	7.3%	0.6158	
不安神経症	9.8%	3.4%	0.1562	
自律神経失調症	9.8%	7.0%	0.5761	

・眼の病気

油症1世

疾患	有症状率 患者群	対照群（補正）	P	
眼脂過多（めやに）	41.4%	4.0%	0.0000	**
眼瞼腺からのチーズ状分泌物	11.9%	0.1%	0.0000	**
結膜の色素沈着	4.9%	0.3%	0.0000	**
白内障	22.5%	18.8%	0.0331	*
緑内障	3.7%	3.8%	0.8598	
近視	21.0%	38.0%	–	–
遠視	12.4%	10.3%	0.1304	
乱視	23.9%	23.6%	0.8694	
弱視	3.7%	1.4%	0.0008	**

油症2世

疾患	有症状率 患者群	対照群（補正）	P	
眼脂過多（めやに）	18.0%	3.7%	0.0107	*
眼瞼腺からのチーズ状分泌物	0.0%	0.0%	–	–
結膜の色素沈着	1.6%	0.0%	0.3153	
白内障	0.0%	0.0%	–	–
緑内障	0.0%	0.0%	–	–
近視	29.5%	47.7%	–	–
遠視	1.6%	5.0%	0.2960	
乱視	14.8%	29.8%	0.0463	*
弱視	0.0%	1.6%	0.3153	

・口の中の病気

油症1世　有症状率

疾患	患者群	対照群(補正)	P	
舌がん	0.0%	0.2%	0.1986	
歯牙形成不全	1.6%	0.2%	0.0003	**
歯周病(歯槽膿漏)	35.1%	24.1%	0.0000	**
歯肉炎	17.1%	13.5%	0.0193	*
顎関節症	5.0%	3.3%	0.0463	*
味覚異常	4.0%	0.8%	0.0000	**
歯肉の色素沈着(歯茎が黒い)	18.2%	2.1%	0.0000	**
口内炎になりやすい	33.3%	17.0%	0.0000	**
虫歯になりやすい	37.8%	24.0%	0.0000	**
歯の知覚過敏(歯がしみる)	25.7%	20.8%	0.0080	**

油症2世　有症状率

疾患	患者群	対照群(補正)	P	
舌がん	0.0%	0.0%	–	–
歯牙形成不全	1.6%	0.0%	0.3153	
歯周病(歯槽膿漏)	11.5%	15.8%	0.4868	
歯肉炎	9.8%	14.7%	0.4138	
顎関節症	3.3%	5.2%	0.6066	
味覚異常	0.0%	1.6%	0.3153	
歯肉の色素沈着(歯茎が黒い)	11.5%	2.4%	0.0489	*
口内炎になりやすい	24.6%	16.9%	0.2940	
虫歯になりやすい	41.0%	28.9%	0.1633	
歯の知覚過敏(歯がしみる)	24.6%	19.6%	0.5040	

・耳・鼻の病気

油症1世　有症状率

疾患	患者群	対照群(補正)	P	
メニエール病	7.4%	7.9%	0.6533	
めまい	29.5%	14.6%	0.0000	**
中耳炎	11.7%	17.6%	0.0001	**
真珠腫性中耳炎	0.9%	0.8%	0.7796	
鼻炎を起こしやすい	21.5%	12.4%	0.0000	**
難聴	17.7%	7.7%	0.0000	**
蓄膿症	8.3%	8.6%	0.8332	
鼻血がよく出る	10.9%	2.1%	0.0000	**
鼻血が止まりにくい	2.8%	0.6%	0.0001	**

油症2世　有症状率

疾患	患者群	対照群(補正)	P	
メニエール病	0.0%	2.8%	0.1867	
めまい	13.1%	10.6%	0.6708	
中耳炎	21.3%	25.1%	0.6208	
真珠腫性中耳炎	3.3%	1.6%	0.5588	
鼻炎を起こしやすい	18.0%	22.9%	0.5075	
難聴	6.6%	4.3%	0.5737	
蓄膿症	8.2%	8.5%	0.9578	
鼻血がよく出る	9.8%	6.1%	0.4418	
鼻血が止まりにくい	4.9%	1.6%	0.3092	

・甲状腺の病気

油症1世　有症状率

疾患	患者群	対照群(補正)	P	
甲状腺がん	0.7%	0.5%	0.6727	
甲状腺腫	1.1%	1.0%	0.6745	
慢性甲状腺炎	0.8%	0.1%	0.0194	*
バセドウ病	1.7%	0.6%	0.0123	*
甲状腺機能低下症	2.8%	1.3%	0.0102	*

油症2世　有症状率

疾患	患者群	対照群(補正)	P	
甲状腺がん	0.0%	1.6%	0.3153	
甲状腺腫	0.0%	1.6%	0.3153	
慢性甲状腺炎	1.6%	1.6%	1.0000	
バセドウ病	1.6%	1.6%	1.0000	
甲状腺機能低下症	0.0%	0.0%	–	–

・のど・気管支・肺の病気

油症1世　有症状率

疾患	患者群	対照群(補正)	P	
肺がん	1.1%	0.4%	0.0542	
肺線維症	0.1%	0.1%	1.0000	
無気肺	0.0%	0.2%	0.2055	
肺水腫	0.0%	0.3%	0.0939	
肺気腫	2.0%	1.6%	0.5156	
肺炎	7.8%	7.9%	0.9050	
慢性気管支炎	8.4%	3.2%	0.0000	**
嗄声(声がかれる)	10.0%	3.2%	0.0000	**
呼吸困難	6.3%	2.2%	0.0000	**
息切れ	18.6%	8.2%	0.0000	**
風邪を引きやすい	33.2%	15.3%	0.0000	**
風邪が治りにくい	26.4%	8.9%	0.0000	**
せき	37.7%	37.0%	0.7563	
たん	37.3%	27.8%	0.0000	**

油症2世　有症状率

疾患	患者群	対照群(補正)	P	
肺がん	0.0%	0.0%	–	–
肺線維症	0.0%	0.0%	–	–
無気肺	0.0%	0.0%	–	–
肺水腫	0.0%	0.0%	–	–
肺気腫	0.0%	0.0%	–	–
肺炎	14.8%	6.5%	0.1392	
慢性気管支炎	8.2%	2.2%	0.1375	
嗄声(声がかれる)	1.6%	4.2%	0.4006	
呼吸困難	3.3%	2.2%	0.7284	
息切れ	8.2%	1.6%	0.0940	
風邪を引きやすい	29.5%	18.8%	0.1652	
風邪が治りにくい	18.0%	10.8%	0.2588	
せき	21.3%	39.6%	0.0278	*
たん	16.4%	29.6%	0.0826	

・心臓の病気

油症1世　有症状率

疾患	患者群	対照群(補正)	P	
心筋梗塞	2.1%	1.6%	0.4461	
狭心症	6.3%	4.6%	0.1001	
心不全	2.2%	0.7%	0.0053	**
心肥大	6.1%	1.8%	0.0000	**
不整脈	18.5%	13.1%	0.0007	**
頻脈	3.4%	1.1%	0.0004	**
動悸	21.1%	8.4%	0.0000	**

油症2世　有症状率

疾患	患者群	対照群(補正)	P	
心筋梗塞	0.0%	1.6%	0.3153	
狭心症	0.0%	2.5%	0.2148	
心不全	0.0%	1.6%	0.3153	
心肥大	0.0%	1.6%	0.3153	
不整脈	6.6%	6.1%	0.9120	
頻脈	0.0%	1.6%	0.3153	
動悸	4.9%	2.8%	0.5366	

・高血圧や血管の病気

油症1世　有症状率

疾患	患者群	対照群(補正)	P	
高血圧	33.2%	29.2%	0.0450	*
低血圧	9.7%	6.9%	0.0233	*
動脈硬化	4.9%	3.0%	0.0218	*
動脈瘤	1.6%	1.1%	0.3288	
静脈炎	0.3%	0.0%	0.0830	
静脈瘤	3.1%	1.8%	0.0571	

油症2世　有症状率

疾患	患者群	対照群(補正)	P	
高血圧	0.0%	7.7%	0.0271	*
低血圧	11.5%	5.3%	0.2223	
動脈硬化	0.0%	0.0%	–	–
動脈瘤	0.0%	0.0%	–	–
静脈炎	0.0%	0.0%	–	–
静脈瘤	0.0%	0.0%	–	–

・肝臓・胆のう・脾臓の病気

油症1世　有症状率

疾患	患者群	対照群(補正)	P	
肝臓がん	0.9%	0.8%	0.7428	
胆のうがん	0.2%	0.3%	0.5553	
B型肝炎	2.5%	1.0%	0.0090	**
C型肝炎	2.1%	1.5%	0.4948	
肝機能障害	11.0%	3.4%	0.0000	**
胆のう炎	2.2%	2.1%	0.9186	
胆石症	8.0%	5.6%	0.0290	*
黄疸	2.1%	1.6%	0.4183	
脾腫	0.5%	0.2%	0.3862	

油症2世　有症状率

疾患	患者群	対照群(補正)	P	
肝臓がん	0.0%	0.0%	-	-
胆のうがん	0.0%	0.0%	-	-
B型肝炎	4.9%	1.6%	0.3092	
C型肝炎	0.0%	0.0%	-	-
肝機能障害	4.9%	1.6%	0.3092	
胆のう炎	1.6%	1.6%	1.0000	
胆石症	3.3%	2.4%	0.7809	
黄疸	1.6%	1.6%	1.0000	
脾腫	0.0%	0.0%	-	-

・すい臓の病気

油症1世　有症状率

疾患	患者群	対照群(補正)	P	
すい臓がん	0.2%	0.1%	0.8030	
すい炎	3.5%	1.8%	0.0160	*
糖尿病	9.2%	6.5%	0.0214	*

油症2世　有症状率

疾患	患者群	対照群(補正)	P	
すい臓がん	0.0%	0.0%	-	-
すい炎	1.6%	1.6%	1.0000	
糖尿病	0.0%	1.6%	0.3153	

・腎臓・膀胱の病気

油症1世　有症状率

疾患	患者群	対照群(補正)	P	
腎がん	0.2%	0.3%	0.5731	
膀胱がん	0.5%	0.3%	0.5523	
腎炎	4.7%	3.6%	0.2051	
膀胱炎	15.5%	15.3%	0.8964	
腎結石	2.8%	2.2%	0.3098	
尿管結石	4.5%	6.1%	0.1109	
膀胱結石	1.2%	1.0%	0.6526	
血尿	12.8%	6.2%	0.0000	**
蛋白尿	7.6%	4.2%	0.0010	**

油症2世　有症状率

疾患	患者群	対照群(補正)	P	
腎がん	0.0%	0.0%	-	-
膀胱がん	0.0%	0.0%	-	-
腎炎	3.3%	1.6%	0.5588	
膀胱炎	13.1%	11.9%	0.8364	
腎結石	3.3%	1.6%	0.5588	
尿管結石	9.8%	6.9%	0.5514	
膀胱結石	0.0%	0.0%	-	-
血尿	8.2%	5.7%	0.5863	
蛋白尿	1.6%	8.2%	0.0934	

・食道・胃・腸・肛門の病気

油症1世　有症状率

疾患	患者群	対照群(補正)	P	
食道がん	0.1%	0.2%	0.7089	
胃がん	1.7%	1.0%	0.1325	
大腸がん	1.2%	1.8%	0.3172	
大腸ポリープ	12.5%	7.5%	0.0001	**
慢性胃炎	9.8%	6.5%	0.0056	**
胃潰瘍	12.3%	8.8%	0.0089	**
十二指腸潰瘍	9.2%	5.5%	0.0014	**
腸閉塞	2.0%	0.8%	0.0144	*
下痢	29.9%	34.9%	0.0142	*
便秘	34.6%	32.0%	0.2185	
腹部膨満感(おなかが張る)	21.9%	10.7%	0.0000	**
痔疾(ぢ)	23.8%	23.3%	0.7814	

油症2世　有症状率

疾患	患者群	対照群(補正)	P	
食道がん	0.0%	0.0%	-	-
胃がん	0.0%	0.0%	-	-
大腸がん	0.0%	0.0%	-	-
大腸ポリープ	1.6%	1.7%	0.9765	
慢性胃炎	8.2%	5.1%	0.4920	
胃潰瘍	4.9%	6.6%	0.6924	
十二指腸潰瘍	4.9%	3.7%	0.7493	
腸閉塞	1.6%	1.6%	1.0000	
下痢	23.0%	45.1%	0.0099	**
便秘	24.6%	26.9%	0.7687	
腹部膨満感(おなかが張る)	9.8%	10.5%	0.9085	
痔疾(ぢ)	9.8%	16.3%	0.2884	

・血液・リンパの病気

油症1世　有症状率

疾患	患者群	対照群(補正)	P	
白血病	0.1%	0.1%	1.0000	
悪性リンパ腫	0.2%	0.8%	0.0352	*
高脂血症	12.5%	8.3%	0.0018	**
貧血	16.8%	12.7%	0.0079	**
リンパ節の腫大(リンパの腫れ)	2.8%	0.9%	0.0007	**

油症2世　有症状率

疾患	患者群	対照群(補正)	P	
白血病	0.0%	0.0%	-	-
悪性リンパ腫	0.0%	1.6%	0.3153	
高脂血症	4.9%	4.8%	0.9688	
貧血	8.2%	14.2%	0.2922	
リンパ節の腫大(リンパの腫れ)	0.0%	1.6%	0.3153	

・子宮・卵巣・婦人科系の病気（女のみ）

油症1世　有症状率

疾患	患者群	対照群(補正)	P	
子宮がん	1.5%	1.7%	0.7835	
卵巣がん	0.4%	0.2%	0.5632	
乳がん	1.7%	1.5%	0.7941	
子宮内膜症	5.1%	5.8%	0.6201	
子宮筋腫	14.1%	17.4%	0.1431	
卵巣のう腫	3.1%	3.3%	0.8405	
月経困難症(生理痛)	15.4%	12.5%	0.1682	
不正出血	7.7%	6.8%	0.5462	
月経不順	11.9%	14.0%	0.3160	
過多月経(月経が多い)	12.3%	6.1%	0.0004	**
過少月経(月経が少ない)	5.0%	0.9%	0.0001	**

油症2世　有症状率

疾患	患者群	対照群(補正)	P	
子宮がん	0.0%	3.8%	0.3126	
卵巣がん	0.0%	0.0%	-	-
乳がん	0.0%	3.8%	0.3126	
子宮内膜症	0.0%	5.1%	0.2439	
子宮筋腫	7.7%	5.4%	0.7395	
卵巣のう腫	3.8%	3.8%	1.0000	
月経困難症(生理痛)	19.2%	16.9%	0.8248	
不正出血	15.4%	13.9%	0.8776	
月経不順	11.5%	17.9%	0.5181	
過多月経(月経が多い)	15.4%	7.4%	0.3681	
過少月経(月経が少ない)	7.7%	4.4%	0.6175	

・前立腺・男性機能に関する病気（男のみ）

油症1世　有症状率

疾患	患者群	対照群(補正)	P	
前立腺がん	1.8%	2.7%	0.3323	
前立腺肥大	11.4%	12.9%	0.4442	
男性不妊(子供ができない)	1.0%	0.3%	0.2148	
インポテンツ	4.1%	2.9%	0.2924	

油症2世　有症状率

疾患	患者群	対照群(補正)	P	
前立腺がん	0.0%	0.0%	-	-
前立腺肥大	0.0%	2.9%	0.3138	
男性不妊(子供ができない)	0.0%	0.0%	-	-
インポテンツ	0.0%	0.0%	-	-

・骨・関節の病気

油症1世　有症状率

疾患	患者群	対照群(補正)	P	
骨肉腫	0.0%	0.2%	0.1986	
骨折	13.6%	15.8%	0.1519	
椎間板ヘルニア	11.8%	6.7%	0.0000	**
骨粗しょう症	10.7%	5.5%	0.0000	**
骨の変形	12.4%	4.9%	0.0000	**
ガングリオン	4.0%	2.3%	0.0323	*
痛風	4.9%	4.9%	0.9884	
関節痛	37.1%	16.0%	0.0000	**
骨痛	8.0%	0.9%	0.0000	**
肩こり	53.5%	45.4%	0.0002	**
腰痛	61.9%	48.8%	0.0000	**

油症2世　有症状率

疾患	患者群	対照群(補正)	P	
骨肉腫	0.0%	0.0%	-	-
骨折	16.4%	20.4%	0.5657	
椎間板ヘルニア	6.6%	5.2%	0.7449	
骨粗しょう症	0.0%	1.6%	0.3153	
骨の変形	1.6%	0.0%	0.3153	
ガングリオン	3.3%	2.2%	0.7068	
痛風	4.9%	1.6%	0.3092	
関節痛	16.4%	11.2%	0.4072	
骨痛	3.3%	1.6%	0.5588	
肩こり	39.3%	50.5%	0.2168	
腰痛	49.2%	47.6%	0.8601	

・皮膚・爪の病気

油症1世　有症状率

疾患	患者群	対照群(補正)	P	
皮膚がん	0.7%	0.2%	0.0665	
ざ瘡(にきび)	34.2%	12.3%	0.0000	**
毛孔の開大・面疱(毛穴が広がる・黒にきび)	23.3%	3.3%	0.0000	**
色素沈着(肌が黒くなる)	29.5%	1.8%	0.0000	**
爪の変形	35.6%	12.9%	0.0000	**
粉瘤(皮膚のふくろ)	18.2%	2.4%	0.0000	**
粘液嚢腫(関節のふくろ)	2.8%	0.2%	0.0000	**
掌蹠膿疱症	2.4%	0.9%	0.0056	**
湿疹ができやすい	37.1%	11.1%	0.0000	**
皮膚の瘙痒(かゆみ)	45.1%	22.8%	0.0000	**
乾燥肌(さめ肌)	19.2%	7.4%	0.0000	**
脱毛	14.0%	4.6%	0.0000	**
白斑	3.9%	2.5%	0.0739	
紫斑(内出血)	11.2%	7.8%	0.0077	**

油症2世　有症状率

疾患	患者群	対照群(補正)	P	
皮膚がん	0.0%	0.0%	-	-
ざ瘡(にきび)	9.8%	28.4%	0.0091	**
毛孔の開大・面疱(毛穴が広がる・黒にきび)	4.9%	7.2%	0.5916	
色素沈着(肌が黒くなる)	23.0%	1.6%	0.0003	**
爪の変形	27.9%	6.3%	0.0016	**
粉瘤(皮膚のふくろ)	3.3%	1.7%	0.5857	
粘液嚢腫(関節のふくろ)	1.6%	0.0%	0.3153	
掌蹠膿疱症	0.0%	1.7%	0.3092	
湿疹ができやすい	21.3%	9.8%	0.0790	
皮膚の瘙痒(かゆみ)	27.9%	23.8%	0.6081	
乾燥肌(さめ肌)	19.7%	9.7%	0.1188	
脱毛	4.9%	3.1%	0.6129	
白斑	0.0%	1.6%	0.3153	
紫斑(内出血)	0.0%	11.4%	0.0066	**

・アレルギー疾患

油症1世　有症状率

疾患	患者群	対照群(補正)	P	
アトピー性皮膚炎	4.7%	4.1%	0.4888	
アレルギー性鼻炎	19.3%	16.8%	0.1326	
花粉症	19.0%	22.4%	0.0541	
喘息	9.5%	5.7%	0.0012	**
蕁麻疹	15.2%	14.8%	0.7739	
食物アレルギー	6.0%	5.1%	0.3598	
薬物アレルギー	7.8%	4.9%	0.0075	**

油症2世　有症状率

疾患	患者群	対照群(補正)	P	
アトピー性皮膚炎	8.2%	8.4%	0.9634	
アレルギー性鼻炎	16.4%	28.3%	0.1138	
花粉症	23.0%	33.0%	0.2173	
喘息	9.8%	7.3%	0.6149	
蕁麻疹	6.6%	17.8%	0.0568	
食物アレルギー	3.3%	8.7%	0.2052	
薬物アレルギー	1.6%	3.4%	0.5266	

・膠原病

油症1世　有症状率

疾患	患者群	対照群(補正)	P	
関節リウマチ	3.6%	1.4%	0.0014	**
全身性エリテマトーデス	0.2%	0.2%	0.8940	
強皮症	0.3%	0.0%	0.0830	
皮膚筋炎	0.3%	0.2%	0.5142	
シェーグレン症候群	0.3%	0.1%	0.3169	
ベーチェット病	0.2%	0.1%	0.6581	

油症2世　有症状率

疾患	患者群	対照群(補正)	P	
関節リウマチ	1.6%	1.8%	0.9579	
全身性エリテマトーデス	0.0%	0.0%	-	-
強皮症	0.0%	0.0%	-	-
皮膚筋炎	0.0%	0.0%	-	-
シェーグレン症候群	0.0%	0.0%	-	-
ベーチェット病	0.0%	0.0%	-	-

・その他の病気

油症1世　有症状率

疾患	患者群	対照群(補正)	P	
全身倦怠感(体がだるい)	54.3%	10.1%	0.0000	**
手足のしびれ	51.7%	15.3%	0.0000	**
体がつる	31.8%	8.4%	0.0000	**
のどがつる	3.2%	1.0%	0.0004	**
筋肉の痛み	23.8%	11.1%	0.0000	**
体がむくむ	26.6%	4.5%	0.0000	**

油症2世　有症状率

疾患	患者群	対照群(補正)	P	
全身倦怠感(体がだるい)	39.3%	11.0%	0.0003	**
手足のしびれ	26.2%	11.5%	0.0383	*
体がつる	14.8%	9.3%	0.3567	
のどがつる	1.6%	1.6%	1.0000	
筋肉の痛み	14.8%	9.7%	0.3892	
体がむくむ	16.4%	7.6%	0.1347	

図１　２世において油症群が対照群に比べて有症状率が高いもの

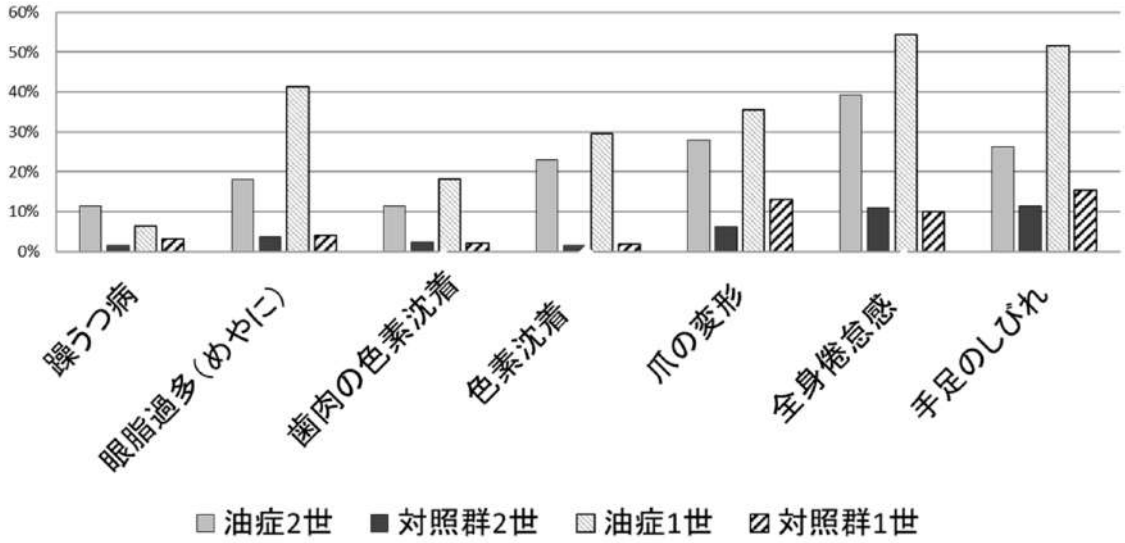
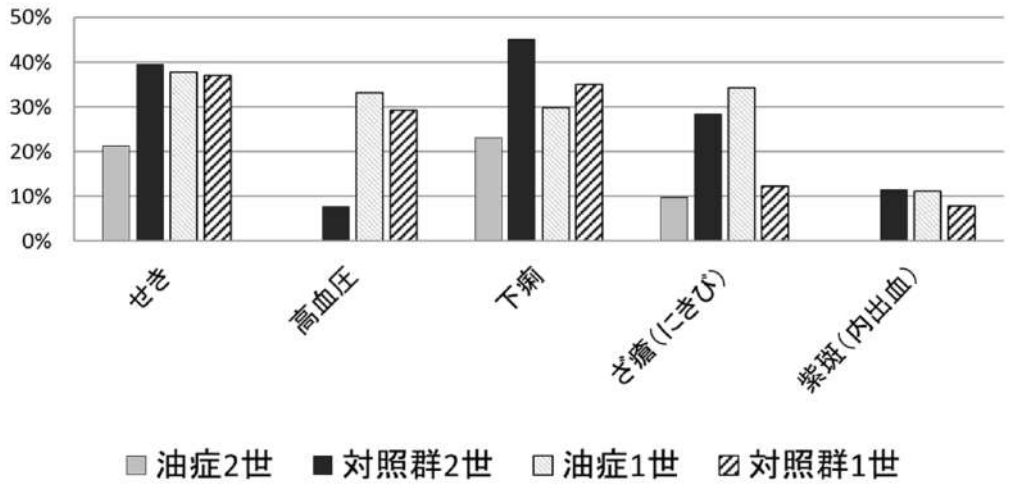


図２　２世において油症群が対照群に比べて有症状率が低いもの



分担研究報告書

食品を介したダイオキシン類等の人体への影響の把握とその治療法の開発等に関する研究

研究分担者　　吉田茂生　九州大学大学院医学研究院眼科学分野　准教授

研究要旨　平成 27 年度油症患者の眼症状を追跡調査し、
マイボーム腺および前眼部所見、涙液安定性の評価を行った。

A．研究目的

研究の目的は、油症患者の眼所見の把握および治療法の確立である。したがって本研究は、患者の眼症状を把握し、その症状、苦痛を除くことに関する研究である。

油症患者ではマイボーム腺が障害されることが知られている。マイボーム腺から分泌される脂質は涙液安定性に深く関わっており、マイボーム腺の障害はドライアイの原因の一つである。油症患者のドライアイ有病率の把握およびドライアイに関連した形態学的機能的異常所見の検出を目的とした。

B．研究方法

平成 27 年度の油症検診が下記の通り行われた。
8 月 20 日久留米会場・受診者数 28 名（うち患者 18 名・未認定者 10 名）、8 月 26 日北九州会場・受診者 38 名（うち患者 34 名・未認定者 4 名）、8 月 29 日福岡会場・受診者 63 名（うち患者 57 名・未認定者 6 名）、9 月 3 日北九州会場・受診者 50 名（うち患者 43 名・未認定者 7 名）、9 月 12 日福岡会場・受診者 66 名（うち患者 49 名・未認定者 17 名）。受診者合計は 245 名（うち患者 201 名・未認定者 44 名）であった。

受診者全員に対して眼科的所見として、眼脂過多、眼瞼浮腫、眼瞼結膜色素沈着、瞼板腺嚢胞形成、瞼板腺チーズ様分泌物圧出の 5 項目を検討した。

さらに文書で同意を取得した受診者 148 名に対して、ドライアイ関連自覚症状の問診票(DEQS)を用いた問診を行い、かつ後述する除外項目の有無についての問診を行った。また、細隙灯顕微鏡および非接触型マイボグラフィー(赤外線反射光を用いたマイボーム腺形態観察装置)、シルマー試験紙を用いて、後述する臨床所見について検討した。除外項目に該当しなかった 127 名の受診者の臨床的所見を解析した。

（除外項目）

・1年以上の長期緑内障点眼使用の既往
・眼部放射線治療既往
・重篤な眼瞼の外傷の既往
・眼瞼の手術の既往
・問診の信頼性が低いと考えられる重度の認知症または精神発達遅滞

(臨床所見)
・球結膜色素沈着
・瞼縁所見
マイボーム腺開口部閉塞
充血
瞼縁不整
皮膚粘膜移行部移動
瞼縁部色素沈着
・角結膜上皮障害スコア(スコアが高い程重篤、9 点満点)
・涙液層破壊時間
・シルマー試験Ⅰ法値(涙液量)
・マイボグラフィー所見
マイボーム腺占有率
マイボーム腺脱落、短縮、拡張の有無
・マイボーム腺分泌物所見

(倫理面への配慮)

本研究は自由意思に基づいて検診を受診した者を対象としている。前眼部、マイボーム腺所見および涙液安定性の評価に関する追加検査を行ったものについては、十分に説明を行い本人の自由意思に基づいて新たに文書で同意を取得した。未成年の参加希望者に関して保護者の同意を同時に取得した。

C．研究結果

今年の受診者は 245 名であった。

自覚症状では眼脂過多を訴える者が多かったが、その程度は軽い者がほとんどであった。他覚所見として慢性期の油症患者において診断的価値が高い眼症状である眼瞼結膜色素沈着は明らかではなかった。瞼板腺チーズ様分泌物を 1 名に認めた。

全ての検査を施行し、除外項目に該当しなかった 127 名の所見を解析したところ、2014 年に発表されたドライアイ診断基準におけるドライアイ確定例が 65 名(51.2%)、ドライアイ疑い例が 3 名(2.4%)であり、68 名(53.5%)にドライアイ確定およびその可能性があることが明らかとなった。

その他問診結果の詳細、各種前眼部所見の詳細、マイボーム腺所見および涙液安定性評価項目の詳細については平成 28 年 1 月 8 日現在解析中である。

D・E．考察・結論

受診者の高齢化が進み臨床所見は少なくなってきている。また油症患者の眼科領域における臨床所見は徐々に軽くなっているが、今後とも慎重な経過観察が必要である。疑い例を含んだドライアイ有病率は 53.5%であったが、加齢の影響も考えられるため、油症との関連性についてはさらなる解析が必要である。

さらに油症との直接の関係はないが、白内障の手術を受けた受診者が多く見られた。これは受診者の高齢化が主な原因と思われる。

F．研究発表

1．論文発表　なし

２．学会発表　なし

Ｇ．知的財産権の出願・登録状況

１．特許取得　なし
２．実用新案登録　なし
３．その他　なし

分担研究報告書

油症検診受診者におけるマイボーム腺欠損の 2 年間の変化

研究分担者　上松 聖典　長崎大学病院眼科　講師
研究協力者　北岡 隆　　長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 眼科・視覚科学分野　教授

研究要旨：マイボーム腺機能異常は油症に特異的な病態である。マイボーム腺欠損の経時的変化を評価し、マイボーム腺欠損の進行が血中 PeCDF 濃度に影響されるか検討した。その結果、油症検診受診者において血中 PeCDF 濃度はマイボーム腺欠損の 2 年間の変化に関与しなかった。

A. 研究目的

油症患者における慢性的な血中ダイオキシン類濃度の上昇がマイボーム腺欠損の進行に関与するか調査するため、油症検診受診者のマイボーム腺欠損の程度の変化量と、血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度の相関を検討した。前回は 1 年間の変化量だったが、今回は 2 年間の変化量で評価した。

B. 研究方法

長崎県油症検診の 3 地区すなわち、玉之浦、奈留、長崎地区において 2013 年度と 2015 年度に油症検診の眼科部門を受診した患者のうち、マイボグラフィーでの評価が可能で、血中 PeCDF 濃度が得られた 43 名を研究対象とした。両眼の上下眼瞼をマイボグラフィー観察しマイボーム腺の欠損の程度を 4 段階、すなわち(0)マイボーム腺の欠損なし、(1) マイボーム腺の欠損が 1/3 未満、(2)マイボーム腺の欠損が 1/3 以上 2/3 未満、(3)マイボーム腺の欠損が 2/3 以上、にマイボスコアとしてスコアリングした。左右上下の眼瞼のマイボスコアの合計値（0～12）を算出した。さらに血中 PeCDF 濃度と 2013 年度から 2015 年度へのマイボスコアの変化量に相関がないか検討した。血中 PeCDF 濃度は 2003 年度から 2011 年度における直近の測定値を用いた。統計解析には StatFlexV6®を使用した。

（倫理面への配慮）

本研究のデータ解析においては、個人が特定できるようなデータは存在しない。

C. 研究結果

対象者は男性 23 名、女性 20 名で、年齢は中央値 72 歳(52～87 歳)であった。血中 PeCDF 濃度の中央値は 29.8 pg/g-lipid (5.9～543.4 pg/g -lipid) であった。2013 年度から 2015 年度のマイボスコアの変化量は平均-0.6 であった。血中 PeCDF 濃度と 2013 年度から 2015 年度のマイボスコアの変化量の単相関係数は-0.241 であり、血中 PeCDF 濃度はマイボスコアの変化量と有意に相関していなかった (P=0.12) (図 1)。

D. 考察

平成 22 年 3 月の厚生労働省による報

道発表資料「油症患者に係る健康実態調査結果の報告」によると油症患者の調査票における「眼の病気」の罹患状況は、眼脂過多（めやに）が 43.9%と最多であった。慢性的な血中ダイオキシン類濃度の上昇により、マイボーム腺が持続的に障害される可能性も考えられる。マイボーム腺は障害されると次第に欠損していき、その形態はマイボグラフィーで観察できる。[1,2)]

2013 年度は油症検診受診者について、マイボーム腺欠損の指標であるマイボスコアと血中 PeCDF 濃度の相関を検討したが、血中 PeCDF 濃度はマイボスコアと有意に相関していなかった。2014 年度はマイボーム腺欠損の 1 年間での変化が血中 PeCDF 濃度と関連するか検討した。2013 年度から 2014 年度にかけてのマイボスコアの変化量と血中 PeCDF 濃度の関係を検討したが、マイボスコアの変化量と血中 PeCDF 濃度に明らかな相関関係は認められなかった。今回はマイボーム腺欠損の 2 年間での変化が血中 PeCDF 濃度と関連するか検討した。2013 年度から 2015 年度のマイボスコアの変化量と血中 PeCDF 濃度の関係を検討したが、マイボスコアの変化量と血中 PeCDF 濃度に明らかな相関関係は認められなかった。今回の研究では血中 PeCDF 濃度はマイボーム腺欠損の進行に関与するという結論は得られなかった。2 年という期間においても、慢性的に緩徐に進行するマイボーム腺欠損の進行をとらえることが困難であった可能性も考えられる。

E. 結論

油症検診受診者におけるマイボーム腺欠損の 2 年間の変化に血中 PeCDF 濃度は関与しなかった。

F. 研究発表　なし

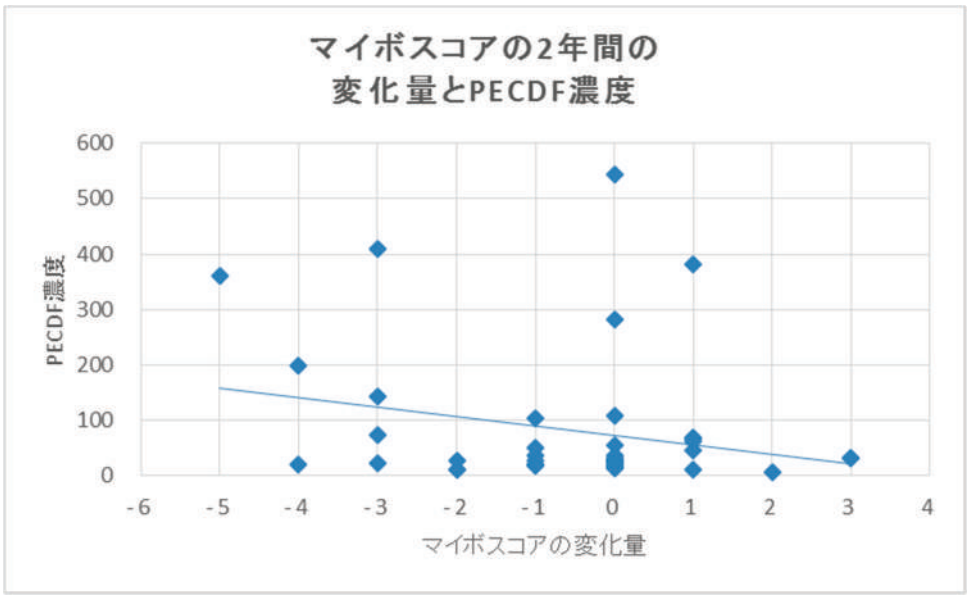
G. 知的財産権の出願・登録状況　なし

参考文献

1) Arita R, Itoh K, Inoue K, et al. Noncontact infrared meibography to document age-related changes of the meibomian glands in a normal population. Ophthalmology. 115:911-915. 2008

2) Arita R, Itoh K, Maeda S, et al. Proposed diagnostic criteria for seborrheic meibomian gland dysfunction. Cornea. 29:980-984. 2010

図 1　2013 年度から 2015 年度のマイボスコアの変化量と血中 PeCDF 濃度



分担研究報告書

長崎県油症検診における口腔乾燥に関する研究

研究分担者　　川崎　五郎　長崎大学大学院医歯薬学総合研究科　准教授

研究要旨　油症検診において、口腔乾燥の訴えのある患者について、口腔水分計を用いて口腔乾燥状態を測定した。長崎県地区における油症の認定者と未認定者を対象に、問診において口腔乾燥を訴えた患者について測定を行い分析した。口腔乾燥の訴えは 43 名にみられ、高齢者に多く、性別では女性に多かった。一方測定値に関しては 24.4 から 30.4 とばらつきがみられ、測定値と性別、年齢、認定の有無との間に相関はみられなかった。口腔乾燥感と測定値がほぼ一致しているものは 12 名で、一致率は低かった。

A．研究目的

油症患者における口腔領域の症状として、歯肉および口腔粘膜の色素沈着が主症状として挙げられるが、その他、口腔乾燥症を訴える患者もしばしばみられる。口腔乾燥症は、全身疾患や服用薬によって発現することも多いが、不快感を訴えたり、また結果的に歯科的疾患の原因となりうるため、症状によっては治療を必要とする場合もある。実際には口腔乾燥感を訴えていても、唾液分泌機能に異常はない場合もみられ、口腔乾燥状態を客観的に調べることは重要である。本研究では、歯科検診時に検査者の方から、口腔乾燥感の有無を聞き、訴えのあった患者について口腔水分計を用いた研究を行った。

B．研究方法

平成 27 年度長崎県地域における油症検診において、通常の歯科検診時、まず最初に口腔乾燥感があるか否かを十分に問診し、乾燥感があるとした患者について測定を行った。測定は、口腔水分計ムーカスを用い、各人において 3 回測定を行い、その平均値をデータとして用いた。測定は、舌尖部から 10㎜の舌背部分で行った。

（倫理面への配慮）

本研究の解析結果においては、個人が特定できるようなデータは存在しない。

C．研究結果

訴えについて、地区別内訳は長崎地区 9 名、五島玉之浦地区 23 名、五島奈留地区 11 名の計 43 名で、離島地区に多くみられた。性別内訳では男性 15 名、女性 28 名で、女性に多かった。認定、未認定別では、認定 30 名、未認定 13 名と認定者に多くみられた。年齢は 45 歳から 86 歳で、平均 72 歳であった。年代別では 40 歳台 2 名、50 歳台 4 名、60 歳台 8 名、70 歳台 21 名、80 歳台 10 名であった。

対象者全員の測定値の分布は 24.4 から 30.4 で、その平均値は 27.8 であった。項目別の測定値では、性別では男性 27.6 女性 27.8 と男女間の差はみられなかった。認定者 28.0、未認定者 27.1 で、両者間に差はみられなかった。 地域別では長崎 26.9、玉之浦 26.9、奈留 28.1 で地区別の差はみられなかった。

測定値が 27 未満の者は 12 名で、認定者および未認定者ともに各 6 名であった。性別では男性 4 名、女性 8 名であった。

D．考察

油症の主な口腔症状としては口腔粘膜の色素沈着であるが、その他にも、歯周疾患、顎関節症、口腔乾燥症、不定愁訴などが報告されており、現在の歯科検診においても、様々な訴えがある。口腔乾燥症は、油症以外でもしばしば認められる症状であるが、以前、動物実験でＰＣＢ等の投与により唾液腺に変化がみられており、特に耳下腺周囲には脂肪組織も多く、油症と口腔乾燥との間に何らかの関係がある可能性は否定できない。そこで、今回は、長崎県油症検診において、十分な問診を行い、口腔乾燥感ありとした人について、口腔水分計を用いて口腔の湿潤度を計測し検討した。

口腔乾燥感を訴える人は、高齢者や女性に多く、一般の検診における口腔乾燥感の訴えとほぼ同じであった。認定の有無に関しては、認定者に多くみられたが、認定者、未認定者の母数の違い、および認定者に高齢者が多い傾向にあることが要因と考えられた。

一方、測定値で検討したところ、性別、年齢、認定の有無、地域の各項目とも、測定値に関する有意差は認められなかった。今回は、口腔乾燥感を訴える人のみで検討したが、口腔乾燥感と実際の測定値が一致する人が全体の 30%程度であり、不定愁訴のひとつとして口腔乾燥を訴えている可能性もあるため、実際の測定値に差がでなかった可能性もある。しかしながら、口腔乾燥感と測定値が一致しているグループについて検討してみたが、差がみられたのは性別のみであった。服用薬や基礎疾患の有無についても、口腔乾燥症の要因となるため、今後多方面からの検討が必要であると考えられた。

E．結論

油症患者における口腔乾燥症を訴える患者について、客観的に評価を行うために口腔水分計ムーカスを用いて検討をおこなった。

口腔乾燥を訴える人は、高齢者、女性、認定者に多いものの、測定値では有意差がみられなかった。

F．研究発表

学会発表

なし

G．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

なし

分担研究報告書

油症における甲状腺機能に関する研究

研究分担者　　辻　　博　　北九州津屋崎病院内科　部長

研究要旨　2015 年度福岡県油症一斉検診を受診した 239 例について甲状腺機能検査を行い、血中 PCB 濃度との関連について検討した。同居家族を含む油症患者において未認定患者に比べトリヨードサイロニンの有意の低下を認めた。血中 PCB 濃度とトリヨードサイロニンの間に有意の負の相関を認め、血中 PCB 高濃度群において低濃度群に比べトリヨードサイロニンの有意の低下を認めた。PCB のトリヨードサイロニンに対する慢性的影響が示唆された。

A．研究目的

1968年4月頃よりポリ塩化ビフェニル（PCB)混入ライスオイル摂取により北部九州を中心に発生した油症では、原因油の分析から油症の原因物質としてポリ塩化ジベンゾフラン（PCDF）の毒性影響が大きいと考えられる[1)]。PCDF は、狭義のダイオキシンであるポリ塩化ジベンゾ-パラ-ジオキシン（PCDD）およびコプラナーPCB とともにダイオキシン類と総称され、これらの物質の毒性は細胞質に存在する芳香族炭化水素受容体（Ah 受容体）を介すると考えられているが、その機構の詳細は未だ不明である[2)]。油症発生以来 40 年以上が経過し種々の症状は軽快しているが、重症例においては体内の PCB 濃度が今なお高く血中 PCB の組成には未だに特徴的なパターンが認められ、慢性中毒に移行していると推定される[3)]。2001 年度より福岡県油症一斉検診においてダイオキシン類の測定が開始され、油症患者では未だに血中 PCDF 濃度が高値であり、PCDF の体内残留が推測される[4)]。

近年、PCB、ダイオキシン類が内分泌撹乱物質として正常なホルモン作用を撹乱し、生殖機能の阻害、悪性腫瘍の発生、免疫機能の低下等を引き起こす可能性が指摘されている。油症患者における甲状腺機能については油症発生 16 年後の 1984 年度福岡県油症一斉検診において対照者に比べトリヨードサイロニンおよびサイロキシンの上昇を認めることが報告されている[5)]。さらに、1996 年度福岡県油症一斉検診では血中 PCB 濃度が高値の油症患者において抗サイログロブリン抗体が高頻度に認められた[6)]。抗サイログロブリン抗体は慢性甲状腺炎や Graves 病などの自己免疫性甲状腺疾患に高率に出現することより、油症患者では甲状腺機能の経過を注意深く追跡する必要があると考えられた。

今回我々は、2015 年度福岡県油症一斉検診において甲状腺機能検査を行い、PCB の甲状腺機能に対する慢性的影響について検討した。

B．研究方法

2015 年度福岡県油症一斉検診の受診者 245 例中、甲状腺機能検査に同意が得られた 239 例を対象者とした。

甲状腺機能検査として甲状腺刺激ホルモン（TSH)、トリヨードサイロニン（T_3)、サイロキシン（T_4）および遊離サイロキ

シン（Free T_4）は電気化学発光免疫測定（Electrochemiluminescence Immunoassay: ECLIA）法（エクルーシス試薬 TSH、エクルーシス試薬 T_3、エクルーシス試薬 T_4Ⅱおよびエクルーシス試薬 FT_4、ロシュ・ダイアグノスティックス社）によりモジュラーアナリティクス E170（日立ハイテクノロジーズ社）にて測定した。

PCB の測定は福岡県保健環境研究所、福岡市保健環境研究所、北九州市環境科学研究所および北九州生活科学センターで行なった。血中 PCB 濃度は 2015 年度福岡県油症一斉検診において測定した 239 例の測定値を用い、TSH、T_3、T_4および Free T_4との関連について検討した。

結果は平均±標準偏差（mean±S.D.）で表し、平均値の比較については t 検定を、異常値の出現頻度の比較は χ^2 検定で行なった。

C．研究結果

2015 年度福岡県油症一斉検診を受診し、甲状腺機能検査に同意が得られた 239 例の内訳は女性 132 例、男性 107 例で、平均年齢は 63.4±14.9（8－96）歳であり、油症患者 171 例、油症患者（同居家族）25 例、未認定患者 34 例、観察者 2 例、初回受診者 7 例であった。血中 PCB 濃度と年齢の間に有意の正の相関（r=0.5479, P＜0.001）を認めた。

同居家族を含む油症患者 196 例について観察者、初回受診者を含む未認定患者 43 例を対照者として TSH、T_3、T_4および Free T_4 の異常値の出現頻度について検討した。TSH、T_3、T_4あるいは Free T_4のいずれか 1 項目以上の異常値を認めたものは油症患者 34 例（17.3%）、対照者 12 例（27.9%）であり、出現頻度に差をみなかった。油症患者において T_4値の低下を 19 例（9.7%）と最も多く認めたが、対照者 2 例（4.7%）と出現頻度に差をみなかった。TSH 値の上昇は油症患者 12 例（6.1%）、対照者 6 例（14.0%）に、低下は油症患者 4 例（2.0%）、対照者 2 例（4.7%）に、T_3 値の上昇は油症患者 2 例（1.0%）、対照者 3 例（7.0%）に、低下は油症患者 6 例（3.1%）、対照者 2 例（4.7%）に、Free T_4 値の上昇は油症患者 1 例（0.5%）、対象者 1 例（2.3%）に、低下は油症患者 4 例（2.0%）、対照者 2 例（4.7%）に認め、いずれも出現頻度に差をみなかった。T_4 値の上昇は油症患者、対照者ともにみられなかった。

油症患者および対照者の甲状腺機能について検討した（表 1）。T_3 値は油症患者において 1.09±0.18 ng/ml と対照者 1.20±0.34 ng/ml に比べ有意の低下を認めた（P＜0.05）。TSH 値、T_4 値、Free T_4 値は両群間に差を認めなかった。

2015 年度福岡県油症一斉検診受診者 239 例について血中 PCB 濃度と甲状腺機能の関連について検討した（表 2）。血中 PCB 濃度と T_3 値（r=－0.206, P＜0.005）の間に有意の負の相関を認めた。TSH 値（r=0.053）、T_4 値（r=－0.064）、Free T_4 値（r=－0.108）との間に相関をみなかった。

血中 PCB 濃度 1.0 ppb 未満の 144 例を PCB 低濃度群、血中 PCB 濃度 1.0 ppb 以上の 95 例を PCB 高濃度群として、両群間の甲状腺機能について検討を行なった（表 3）。PCB 低濃度群の平均血中 PCB 濃度は 0.52±0.26 ppb、PCB 高濃度群の平均血中 PCB 濃度は 1.72±0.87 ppb であった。T_3 値は PCB 高濃度群において 1.06±0.16 ng/ml と PCB 低濃度群 1.15±0.25 ng/ml に比べ有意の低下を認めた（P＜0.001）。TSH 値、T_4 値、Free T_4 値は両群間に差をみなかった。

D．考察

甲状腺機能と PCB の関連について、PCB を投与した実験動物に甲状腺機能低下や甲状腺腫がみられることが報告されてい

る。PCB（Aroclor 1254）を投与したラットに ^{125}I-T_4 を投与すると対照に比べ血中 ^{125}I-T_4 値が速やかに低下し、胆汁中に主としてグルクロン酸抱合を受けた ^{125}I-T_4 の排泄が増加することが報告されている[7]。そして、PCB 投与による血中 T_4 値の低下は下垂体の TSH 分泌を促進し、血中 TSH 値の上昇により甲状腺重量の増加が認められることが報告されている[8]。さらに、PCB を投与したラットや marmoset monkey において甲状腺ろ胞細胞の腫大、過形成、甲状腺ろ胞の縮小などの組織学的変化が報告されており[9][10]、血中 TSH 値の上昇によるものと考えられる。しかし、PCB の投与による甲状腺機能低下や甲状腺の組織学的変化は可逆的なものであり、投与中止により改善することが報告されている[9]。PCB 投与による甲状腺の機能低下および組織学的変化は、PCB の投与中止により改善する急性あるいは亜急性中毒症状と考えられる。また、PCB による甲状腺機能低下の機序として PCB や PCDF の水酸化体と T_4 との構造類似性による T_4 結合蛋白質への結合が阻害されることが報告されている[11]。

油症患者における甲状腺機能に対する慢性的影響について、油症発生 16 年後の 1984 年度福岡県油症一斉検診において油症患者 124 例と対照者 43 例を比較し油症患者に T_3 値および T_4 値の有意の上昇を認めることが報告されている[5]。そして、油症発生 28 年後の 1996 年度福岡県油症一斉検診において油症患者 81 例を対象に甲状腺機能を検討し、TSH 値の低下を 2 例（2.5%）に、上昇を 7 例（8.6%）に、T_3 値の低下を 1 例（1.2%）に、T_4 値の低下を 1 例（1.2%）に、上昇を 1 例（1.2%）に認めた[6]。血中 PCB 濃度が 3.0 ppb 未満の油症患者 40 例と 3.0 ppb 以上の 41 例の甲状腺機能異常および甲状腺自己抗体の出現頻度を比較し TSH 値、T_3 値および T_4 値には差をみなかったが、血中 PCB 濃度が 3.0 ppb 以上の油症患者に有意に高頻度の抗サイログロブリン抗体の出現を認めた。抗サイログロブリン抗体陽性者の血中 TSH 値は陰性者に比べ高く、血中 TSH 値の上昇を認める抗サイログロブリン抗体陽性者では原発性甲状腺機能低下症に陥る頻度が高いとの報告がみられる[12][13]。血中 PCB 高濃度の油症患者において抗サイログロブリン抗体を有意に高頻度に認めることより、甲状腺機能の経過を注意深く追跡する必要があると考えられた。そして、油症発生 34 年後の 2002 年度福岡県油症一斉検診において油症患者 115 例を対象に甲状腺機能検査所見を検討し、TSH 値、T_3 値あるいは T_4 値のいずれか 1 項目以上の異常を認めたものは 20 例（17.4%）であり、TSH 値の低下を 6 例（5.2%）に、上昇を 13 例（11.3%）と最も多く認め、T_4 値の上昇を 1 例（0.9%）に認めた。TSH 値の上昇を認めた 13 例では、全例 T_3 値および T_4 値は正常であり潜在性の甲状腺機能低下状態と考えられた。

今回の甲状腺機能の検討では 2015 年度福岡県油症一斉検診受診者 239 例において同居家族を含む油症患者において未認定患者に比べ T_3 の有意の低下を認めた。そして、血中 PCB 濃度と T_3 値の間に有意の負の相関を認め、血中 PCB 濃度 1.0 ppb 以上の高濃度群では 1.0 ppb 未満の低濃度群に比べ T_3 値の有意の低下を認めた。PCB の T_3 に対する慢性的影響が示唆された。PCB の T_3 に対する慢性的影響については、2011 年度福岡県油症一斉検診を受診した 190 例について甲状腺機能検査を行い、血中 PCB 濃度と T_3 の間に有意の負の相関を認め、血中 PCB 高濃度群において低濃度群に比べ T_3、T_4、Free T_4 の有意の低下を認め、同様の結果であった。しかし、T_3 値の基準値未満の低下は対照者 43 例中 2 例（4.7%）に対し油症患者 196 例中 6 例（3.1%）と出現頻度に差をみな

かった。血中 PCB 濃度が高値の油症患者に認められる T_3 値の低下は潜在性のものと考えられる。

今回の甲状腺機能の検討において PCB の T_3 に対する慢性的影響が示唆され、血中 PCB 濃度が高値の油症患者では T_3 が潜在性に低下していると考えられる。PCB の T_3 に対する慢性的影響の機序は不明であるが、油症の原因物質として毒性影響が大きいと考えられる PCDF の影響について検討が必要と思われる。

E．結論

油症発生以来 40 年以上が経過しているが、2015 年度福岡県油症一斉検診受診者 239 例の甲状腺機能の検討において PCB のトリヨードサイロニンに対する慢性的影響が考えられた。しかし、油症患者におけるトリヨードサイロニンの低下は潜在性なものと考えられた。

F．研究発表

1．論文発表

辻 博:油症における抗 SS-A/Ro 抗体および抗 SS-B/La 抗体の検討. 福岡医誌 106：119-123, 2015.

G．知的財産権の出願・登録状況

なし

H．参考文献

1. Masuda Y, Yoshimura H : Polychlorinated biphenyls and dibenzofurans in patients with Yusho and their toxicological significance : A review. Amer J Ind Med 5：31-44, 1984.
2. Gonzalez FJ, Liu SY, Yano M : Regulation of cytochrome P450 genes : molecular mechanism . Pharmacogenetics 3：51-57, 1993.
3. 増田義人, 山口早苗, 黒木広明, 原口浩一:最近の油症患者血液中のポリ塩化ビフェニール異性体.福岡医学雑誌 76：150-152, 1985.
4. 飯田隆男, 戸高尊, 平川博仙, 飛石和大, 松枝隆彦, 堀就英, 中川礼子, 古江増隆:油症患者血中ダイオキシン類レベルの追跡調査 (2001 年). 福岡医学雑誌 94：126-135, 2003.
5. 村井宏一郎, 辻 博, 梶原英二, 赤木公博, 藤島正敏：油症患者の甲状腺機能. 福岡医誌 76：233-238, 1985.
6. 辻 博, 佐藤薫, 下野淳哉, 東晃一, 橋口衛, 藤島正敏：油症患者における甲状腺機能:油症発生 28 年後の検討. 福岡医学雑誌 88：231-235, 1997.
7. Bastomsky CH：Effects of a polychlorinated biphenyl mixture (Aroclor 1254) and DDT on biliary thyroxine excretion in rats . Endocrinology 95:1150-1155, 1974.
8. Bastomsky CH：Goitres in rats fed polychlorinated biphenyls. Can J Physiol Pharmacol 55：288-292, 1977.
9. Collins WT Jr, Capen CC, Kasza L, Carter C, Dailey RE：Effect of polychlorinated biphenyl(PCB) on the thyroid gland of rats . Ultrastructural and biochemical investigations. Am J Pathol 89：119-136, 1977.
10. Van den Berg KJ, Zurcher C, Brouwer A : Effects of 3,4,3',4'-tetrachlorobiphenyl on thyroid function and histology in marmoset monkeys. Toxicol Lett 41：77-86, 1988.
11. Brouwer A：Inhibition of thyroid hormone transport in plasma of rats by polychlorinated biphenyls. Arch Toxicol Suppl 13：440-445, 1989.
12. Gordin A, Heinonen OP, Saarinen P,

Lamberg BA：Serum-thyrotrophin in symptomless autoimmune thyroiditis. Lancet 1：551-554, 1972.

13. Tunbridge WMG, Brewis M, French JM, Appleton D, Bird T, Clark F, Evered DC, Evans JG, Hall R, Smith P, Stephenson J, Young E：Natural history of autoimmune thyroiditis. Br Med J 282：258-262, 1981.

表 1　油症患者および対照における甲状腺機能

No.		Yusho	Controls
		196	43
TSH	(μIU/ml)	2.53±1.73	7.32±31.28
T_3	(ng/ml)	1.09±0.18[a]	1.20±0.34
T_4	(μg/dl)	7.72±1.28	7.95±1.54
Free T_4	(ng/dl)	1.21±0.16	1.21±0.25

[a]P<0.05 vs. Controls.

表 2　血中 PCB 濃度と甲状腺機能の関連

	r
TSH	0.053
T_3	−0.206[b]
T_4	−0.064
Free T_4	−0.108

[b]P<0.005.

表 3　血中 PCB 低濃度群および PCB 高濃度群における甲状腺機能

No. (%)		PCB 濃度	
		＜1.0 ppb	≧1.0 ppb
		144	95
TSH	(μIU/ml)	2.47±1.91	4.79±21.05
T_3	(ng/ml)	1.16±0.25	1.06±0.16[c]
T_4	(μg/dl)	7.86±1.37	7.62±1.26
Free T_4	(ng/dl)	1.22±0.19	1.19±0.18

[c]P<0.001 vs. blood PCB concentration ＜1.0 ppb.

分担研究報告書

長崎県油症認定患者における末梢血リンパ球分画の検討

研究分担者　宇谷厚志　長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学 教授
研究協力者　大久保佑美 九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター 助教
清原龍士　長崎大学病院皮膚科・アレルギー科 医員

研究要旨　我々は、長崎県油症検診受診者（認定患者（N=53）、未認定患者（N=14））におけるリンパ球サブセットの割合の変化を解析した。今回、油症認定患者は未認定患者より、CD3, 4, 8 陽性細胞、Treg 細胞の相対割合（%）が低く、一方 NK 細胞の相対割合（%）が高値であることを初めて明らかにした。このうち統計上有意なものは、CD3,8 陽性細胞の低下, NK 細胞の上昇であった。また、血中ダイオキシンと Treg 値の関連について検討を行ったところ、PCQ 値と Treg 細胞数に有意な相関が見られた。ダイオキシンが患者免疫機能へ影響を及ぼしていることが示唆された。

A. 研究目的

油症発生から 45 年以上が経過し、皮膚症状、眼症状を呈する患者は減少傾向にあるが、依然として油症患者血中には高濃度のダイオキシンが残留している状態である。油症の原因であるカネミオイルには Polychlorinated biphenyls (PCB), Polychlorinated quarterphenyls (PCQ) 及び Polychlorinated dibenzofurans (PCDF) を含む dioxin 類が混在している事がわかっている[1]。ダイオキシンレセプターとして知られる Aryl hydrocarbon receptor (Ahr) は 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) や PCB などのダイオキシン類のレセプターとして、肺や肝臓をはじめとして幅広く発現が報告され[2]、T 細胞においては Th17 細胞、Treg 細胞（制御性 T 細胞）に多く発現しているが、Th1 細胞, Th2 細胞にはほとんど発現が見られないことが明らかにされた[3,4]。Treg 細胞は免疫応答の抑制的制御を司る T 細胞の一種である。

我々のグループは油症患者において、Treg 細胞から産生されるサイトカインである CTLA4、IL-10、IL-35 が血清中で上昇していることを示した。油症患者の免疫機能についてさらなる検討を進めるべく、去年症例数が不足していた未認定患者血清サンプル数を増やし、油症患者におけるリンパ球サブセットの検討と、血清中のダイオキシン濃度と Treg 細胞数との関連について解析を行った。

B. 研究方法

①対象：平成 26 年、平成 27 年 7 月に施行された長崎県油症検診五島玉之浦地区受診者のうち、同意を得られた受診者 67 名を対象とした。油症患者中、認定患者 53 名（家族認定 8 名）、未認定患者 14 名であった。検診時に採血を行い、血球を分離した。

②リンパ球サブセットの内 CD3 陽性 T 細胞、CD4 陽性 T 細胞, CD8 陽性 T 細胞, NK 細胞, Treg 細胞に対するフローサイトメトリー用抗体キット（BD Simultest™, BD Bioscience）を用いて CD4+T 細胞 (CD4+)、CD8+T 細胞 (CD8+)、NK 細胞(CD16+CD56+)、Treg 細胞（CD4+CD25+）を測定し％で表し

た。

③Treg 細胞と各種ダイオキシン濃度との相関: ②で算出した Treg 細胞サブセットと同一患者のダイオキシン濃度との相関を測定した。

④統計処理: 測定したリンパ球サブセットにおける認定・未認定群での比較は Mann-Whitney の U 検定を、ダイオキシン濃度と Treg 細胞数は Spearman の順位相関係数の検定を使用した。

C. 研究結果

長崎県の油症検診受診者 67 名において、認定患者 53 名、未認定患者 14 名の平均年齢は各々67.2 ± 12.1 歳、70.6± 10.3 歳で有意差はなかった。それぞれの群における血中の細胞の未認定患者、認定患者の比較を図1に示す。

1) CD4 陽性 T 細胞(47.41± 8.89%, 43.3 ± 7.77%, p=**0.076**)、

2) CD8 陽性 T 細胞(18.4 ± 6.91%, 14.4 ± 5.26%, p=**0.0115**)、

3) NK 細胞 (16.6 ± 7.75, 21.8 ± 9.35%, p= **0.0322**)、であった。

4) Treg 細胞 (7.91 ± 3.36%,7.16 ± 2.38%, p=0.173)、

また CD3 陽性 T 細胞は、未認定患者、認定患者で、それぞれ、67.6± 7.3%, 60.4 ± 10.4, p=0.00843 であった。

油症患者では CD3、CD8 陽性 T 細胞が有意に低かった。CD4 陽性 T 細胞と Treg 細胞が低いが有意差は見られなかった。認定患者で NK 細胞が有意差をもって高かった。

また認定患者における Treg 細胞と各種ダイオキシン濃度との spearman 順位相関係数をみたところ、PCQ では r=−0.4474, p=0.0116 となり、PCDF では r=−0.3012, p=0.1731 となった。PCQ のみにおいて有意な逆相関を認めた (図2)。

D. 考察

今回、油症認定患者は未認定患者より、CD3, 4, 8 陽性細胞、Treg 細胞の相対割合(%)が低く、一方 NK 細胞の相対割合(%)が高値であることを初めて明らかにした。このうち統計上有意差を示したのは、CD3,8 陽性細胞の低下, NK 細胞の上昇であった。

ダイオキシンは受容体である Ahr に結合し、Treg 細胞、Th17 細胞、Th1/Th2 細胞の分化増殖を調整しているとされる[3,5,6]。

我々は油症認定患者では CTLA4、IL-10、IL-35 が血清中で上昇していると報告している。それらのデータから、Treg 細胞の増加を想定していたが、今回の研究では細胞の割合に有意差は見られなかった。

CD4 陽性 T 細胞は種々のサイトカイン刺激を受け Th1、Th2、Th17、そして Treg 細胞へと分化する。Treg 細胞への分化には Foxp3 を活性化する TGF β 刺激が関与するとされる。しかし、TGF β と IL-6 の存在下では Th17 への分化が促進され、Treg への分化は抑制されるとの報告がある。今回の結果は、今回の結果に加えて Th17 細胞を含めた解析を行うことが今後必要であることを示した。

NK に関してはダイオキシンとの関連の詳しい解析はこれまでされておらず、油症患者の免疫応答における病態解明には本研究を更に発展させる必要性があると考えた。

E. 結論

油症患者は現在でもダイオキシン類の血中濃度が高く、様々な症状を有している。油症患者における免疫細胞に関する更なる検討が、油症患者の QOL 向上、病態解明に繋がるよう役立てていきたい。

謝辞
血算、ダイオキシン検査結果のデータを提供して頂いた長崎県環境保健研究センターの皆様、フローサイトメトリー解析にご協力頂いた柳原克紀教授をはじめ長崎大学病院検査部の皆様にこの場をお借りして御礼申し上げます。

参考文献

1) Aoki Y: Polychlorinated biphenyls, polychlorinated dibenzo-p-dioxins, and polychlorinated dibenzofurans as endocrine disrupters --what we have learned from Yusho disease. Environ Res. 86(1): 2-11, 2001
2) Dolwick KM, Schmidt JV, Carver LA, Swanson HI, Bradfield CA: Cloning and expression of a human Ah receptor cDNA. Mol Pharmacol. 44(5): 911-917, 1993
3) Kimura A, Naka T, Nohara K, Fujii-Kuriyama Y, Kishimoto T: Aryl hydrocarbon receptor regulates Stat1 activation and participates in the development of Th17 cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 105(28): 9721-9726, 2008
4) Kramer JM, Gaffen SL: Interleukin-17: a new paradigm in inflammation, autoimmunity, and therapy. J Periodontol. 78(6): 1083-1093, 2007
5) Quintana FJ, Basso AS, Iglesias AH, et al: Control of T(reg) and T(H)17 cell differentiation by the aryl hydrocarbon receptor. Nature 453:106, 2008
6) Mezrich JD, Fechner JH, Zhang X, Johnson BP, Buringham WJ, Bradfield CA. An interaction between kynurenine and the aryl hydrocarbon receptor can generate regulatory T cell J immurol 185(6):3190-3198, 2010

Ｆ．研究発表

なし

Ｇ．知的財産権の出願・登録状況

なし

図1. 認定患者と未認定者におけるリンパ球サブセット

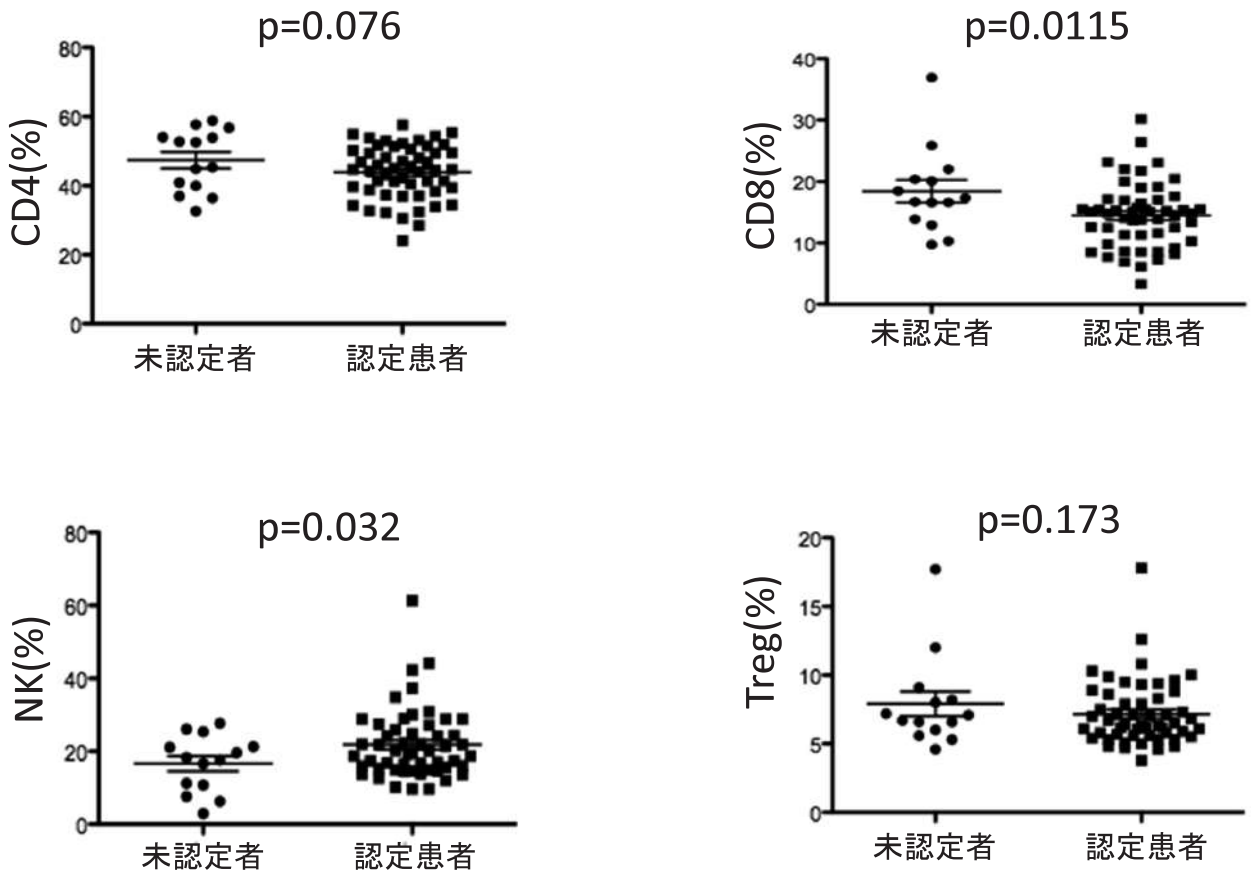
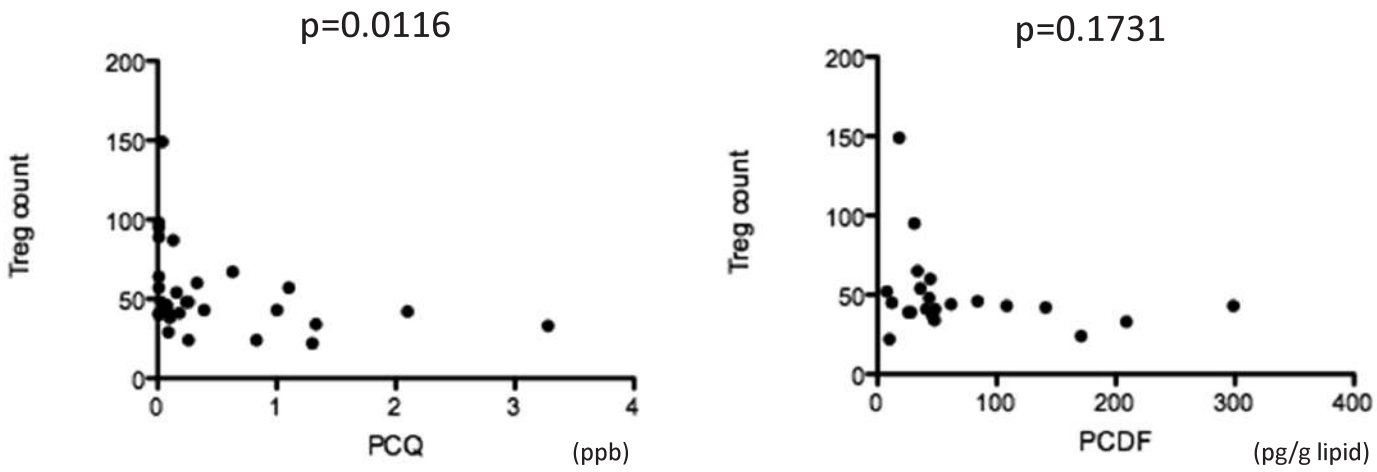


図2. 認定患者における各種ダイオキシン濃度とTreg細胞数の相関（個/μl）



分担研究報告書

油症認定患者における soluble CD27 の検討

研究分担者　宇谷厚志　　長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学 教授
研究協力者　富村沙織　　長崎大学病院皮膚科・アレルギー科 講師

研究要旨　以前の検討にて、制御性 T 細胞（Treg 細胞）より分泌される血清 IL-10 値が健常人と比べ高い傾向にあり、血清 IL-35 値が優位に高値であることを確認した。これらのサイトカインは Treg 細胞を活性化、あるいは維持するサイトカインであり、油症認定患者では Treg 細胞が活性化している可能性がある。今回、Treg 細胞で発現している血清 CD27 について、正常人との比較を行った。その結果、血清中 CD27 値は油症患者で 12023±1154 pg/ml、健常人で 16020±5066 pg/ml であり、2 群間に有意な差はなかった。

A. 研究目的

1968 年カネミ油症事件発生後 40 年以上経過し、初期に認められた激しい症状は消退傾向にあるが、現在でも痤瘡様皮疹などの皮膚症状、咳嗽や喀痰過多などの呼吸器症状、しびれや頭重などの神経症状、全身倦怠感などの全身症状など多彩な症状が残存している。油症の原因であるカネミオイルには Polychlorinated biphenyls (PCB), Polychlorinated quarterphenyls (PCQ) 及び Polychlorinated dibenzofurans (PCDF) を含む dioxin 類が混在している事がわかっている [1]。しかし、これらのダイオキシン類は自己代謝が進まず、また代謝経路が不明であることから治療薬の開発が遅れ、油症患者では依然として高濃度のダイオキシン類が検出されている。

以前の検討で油症患者血清サイトカインの検討を行い、IL-33 や IL-35 といったサイトカインが長崎地区油症認定患者で有意に上昇していることを見出した [2]。これらのサイトカインは制御性 T 細胞を活性化あるいは維持するサイトカインであり、油症認定患者では制御性 T 細胞が活性化している可能性がある。CD27 は制御性 T 細胞で発現しており、CD70 とともに胸腺における制御性 T 細胞の positive selection に関与している。別の報告では TCDD 曝露下での soluble CD27 の検討がなされており [3]、油症患者でも sCD27 が変動している可能性がある。以上から、今回我々は血清中の sCD27 を測定し、正常人との比較検討を行った。

B. 研究方法

①対象：2005 年から 2008 年に施行された長崎県油症検診受診者のうち、同意を得られかつ PCB, PCQ, PCDF の測定を行った油症認定患者 27 名および年齢をあわせた健常人 27 名を対象とした。検診時に採血を行い凍結保存し sCD27 測定用サンプルとした

②sCD27 の測定；ヒト CD27/TNFRSF7 ELISA キット（R&D 社製）を用いてサンプル血清中の sCD27 を測定した。

③検査値との相関；油症患者データーベースを元に血清採取時の PCB, PCQ, PCDF と sCD27 値との相関を検討した。

④統計的処理：測定した sCD27 値の統計的処理に Mann-Whitney の U 検定、Spearman の順位相関係数の検定を使用した。

（倫理面への配慮）

データの解析は個人情報が特定されないよう、連結不可能な匿名化データとして解析を行った。

C. 研究結果

検討した油症患者におけるダイオキシン濃度は PCB 2.89 ± 1.21 ppb、PCQ 0.39 ± 0.43 ppb、PCDF 277.6 ± 150.6 pg/g lipids であった。油症患者血清を用いて、sCD27 の検討を行った。長崎県の油症患者 29 名、および健常人 28 名の平均年齢は各々71.7 ± 6.36 歳および 71.4 ± 6.28 歳で有意差はなかった。血清中 sCD27 値はそれぞれ油症患者で 12023±1154 pg/ml、健常人で 16020 ±5066 pg/ml であり、2 群間に有意な差は見られなかった(p=0.453)（図 1）。つづいて、油症認定患者血清中の sCD27 値と PCB, PCQ, PCDF 値に関し検討を行ったが相関は認められなかった。

D. 考察

CD27 は、腫瘍壊死因子レセプター遺伝子ファミリーに属し、末梢 T 細胞、活性化 B 細胞、形質細胞の一部、NK 細胞に発現している。CD27 は制御性 T 細胞でも発現しており、CD70 とともに胸腺における制御性 T 細胞の positive selection に深く関わっている。さらに、sCD27 は Hodgkin lymphoma を代表とするリンパ腫のマーカーと成り得る可能性が報告されている[4]。別の報告では TCDD 曝露下での sCD27 の検討がなされており、油症患者でも sCD27 が変動している可能性がある。だが、今回の検討では、油症認定患者と健常人の血清中 sCD27 値は有意差を認めなかった。本年度、我々は油症認定患者及び健常人について、末梢血の制御性 T 細胞数についても検討を行ったところ、両者に有意な差は認めなかった。この結果は、制御性 T 細胞に発現している血清中 sCD27 値が両者で有意差がないという検討結果に合致するものである。しかし、以前の検討において、IL-35 や IL-10 といった制御性 T 細胞関連サイトカインが有意に上昇もしくは高い傾向を示しており、制御性 T 細胞の数自体には変化がなくとも、その活性において油症認定患者と健常人では差がある可能性は否定できない。

油症患者は現在でもダイオキシン類の血中濃度が高く、様々な症状を有しているのが現状である。残念ながら、今回の検討では有意な結果が得られなかったが、今後も更なる検討で油症患者におけるサイトカイン動態等の解明を行い、油症患者の QOL 向上に繋がるよう役立てていきたい。

謝辞

PCB, PCQ, PCDF のデータを提供して頂いた長崎県環境保健研究センターならびに福岡県保健環境研究所の方々にこの場をかりて御礼申し上げます。

E. 参考文献

1. Aoki Y: Polychlorinated biphenyls, polychlorinated dibenzo-p-dioxins, and polychlorinated dibenzofurans as endocrine disrupters --what we have learned from Yusho disease. Environ Res, 86(1): 2-11, 2001.
2. Kuwatsuka Y, Shimizu K, Akiyama Y, Koike Y, Ogawa F, Furue M, Utani A: Yusho patients show increased serum IL-17, IL-23, IL-1beta, and TNF alpha levels more than 40 years after

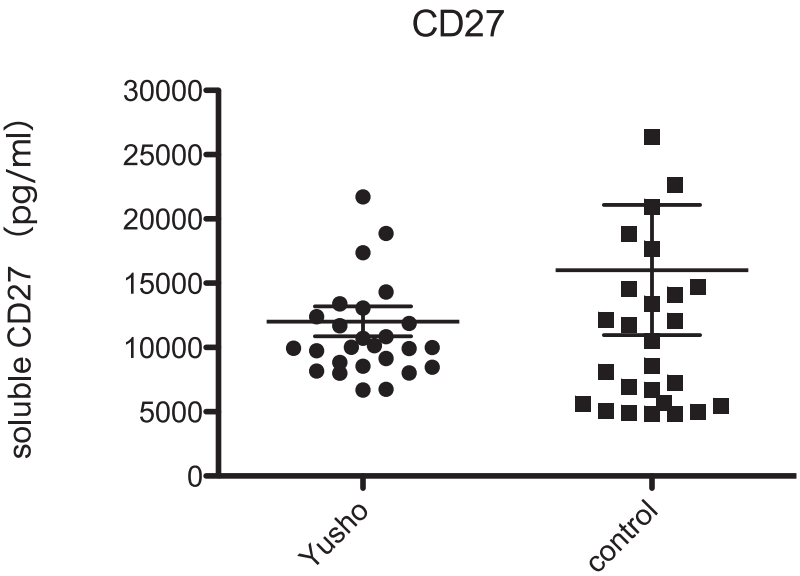
accidental polychlorinated biphenyl poisoning. J Immunotoxicol, 11(3): 246-249, 2014.
3. Saberi Hosnijeh F, Portengen L, Bueno-de-Mesquita HB, Heederik D, Vermeulen R.: Circulating soluble CD27 and CD30 in workers exposed to 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD). Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 22(12): 2420-2424, 2013.
4. Dong HY, Shahafaei A, Dorfman DM: CD148 and CD27 are expressed in B cell lymphomas deriverd from oth memory and naïve B cells. Leuk Lymphoma, 43(9): 1855-1858, 2002.

F. 研究発表

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図1　油症認定患者、健常人血清におけるsCD27値の比較



分担研究報告書

油症患者における骨密度の解析

研究分担者　岩本幸英　九州大学大学院医学研究院整形外科学分野　教授
研究協力者　福士純一　九州大学病院整形外科　助教

研究要旨　2010 年度全国油症一斉検診の受診者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た。末梢血ダイオキシン類濃度と骨密度との関連を男女別に解析すると、居住地および body mass index で調整した場合、女性において 1,2,3,4,6,7,8-HpCDD と骨密度(Z スコア)との間に負の関連を認めた。男性においては、ダイオキシン類濃度と骨密度の間に明らかな関連を認めなかった。

A．研究目的

ダイオキシン類が骨代謝に及ぼす影響については不明な点が多い。骨密度とダイオキシン類濃度との関連について評価検討することが本研究の目的である。

B．研究方法

2010 年度の油症一斉検診参加者（543 名）および九州大学での検診受診者（14 名）のうち、油症発生前に出生の 489 名を対象とした。検診においては、骨粗鬆症の治療歴の有無を、油症相談員より聴取、もしくは問診票を用いて確認した。

骨密度は非利き腕の橈骨遠位端を二重Ｘ線吸収法（DXA 法）にて測定した。機材は ALOKA DCS-600EX（福岡県、大阪府、高知県、173 名）、東洋メディック Discovery Wi（広島県、島根県、20 名）、DTX-200（長崎県、191 名）、ホロジック　Delphi A（埼玉県、12 名）を用いた。若年成人（20-44 才）の平均骨密度（YAM）に対する評価としてＴスコアを、同一年齢の平均骨密度に対する評価としてＺスコアを用いた。

ダイオキシン類濃度については、2010 年の一斉検診にて測定された結果を用いて多重直線回帰による解析を行った。居住地および body mass index（BMI）で調整し、末梢血ダイオキシン類濃度と骨密度Ｚスコアとの関連を検討した。検出限界未満の測定値は検出限界の 1/2 を代入した。対象者の過半数が検出限界未満の異性体は解析を行わなかった。両側 $p<0.05$ をもって統計学的に有意と判定した。

（倫理面への配慮）

データ解析は、匿名化された結果を用いて行われ、個人情報の保護につい厳重な配慮がなされた。

C．研究結果

解析対象者は男性 227 名、女性 262 名で、平均年齢は男性 66.9 才、女性 66.3 才、平均 BMI は男性 23.8、女性 23.1 であった。骨密度測定およびダイオキシン類濃度測定がなされたのは、男性 170 名、女性 213 名であった（表 1)。未認定者は男性 69 名、女性 101 名で、認定者と未認定者の間で、骨密度に有意な差はなかった。

骨密度とダイオキシン類濃度との関連を検討した結果を、表 2 に示す。居住地および BMI にて調整すると、男性においては有意な関連を認めなかった。女性においては、骨粗鬆症の治療歴の有無に関わらず、Z スコアと 1,2,3,4,6,7,8-HpCDD に有意な負の関連を認めた（図 1)。

D．考察

ダイオキシン類が骨代謝におよぼす影響については、一定の見解が得られていない。グリーンランドのイヌイットにおける調査では、PCB-153 と骨密度とが負の関連を示すものの、性別や体重、治療の既往などを考慮した多重直線回帰モデルによる解析を行うと統計学的に有意な関連がなかったと報告されている(Cote, 2006)。また PCB 汚染を受けたスウェーデン住人 325 名の検討では、ダイオキシン様異性体 CB-118 と骨密度との間に男性では負の、女性では正の関連があったとの報告もある(Hodgson, 2008)。Seveso での TCDD 曝露の疫学研究では、骨密度と TCDD 濃度との間に有意な負の関連がなかったと報告されている(Eskenazi, 2014)。

今回の検討では、居住地域と BMI を用いて調整したところ、女性において一つの異性体(1,2,3,4,6,7,8-HpCDD)と Z スコアの間に、有意な負の関連を認めた。男性においては Z スコアと有意に関連する異性体を認めなかった。しかしながら、女性で有意差を認めた異性体は、対照群と油症患者との間で平均血中濃度に違いがないことが報告されている（Todaka, 2009)。またこの異性体の TEF は 0.01 と低値であり、結果の解釈は慎重に行う必要がある。今後は実際の骨折発生率の調査を行うことで、油症が骨代謝に及ぼす影響を検討する予定である。

E．結論

女性においてダイオキシン類異性体(1,2,3,4,6,7,8-HpCDD)と骨密度 Z スコアの間に、負の関連を認めた。

F．研究発表

論文発表

Fukushi J, Tokunaga S, Nakashima Y, Motomura G, Mitoma C, Uchi H, Furue M, Iwamoto Y.
Effects of dioxin-related compounds on bone mineral density in patients affected by the Yusho incident.
Chemosphere, 145(2016):25-33, 2016

福士純一，岩本幸英
油症検診における骨密度の解析
福岡医誌，106(5):135-138, 2015

G．知的財産権の出願・登録状況

なし

H．参考文献

Cote S, et al. 2006. Plasma organochlorine concentrations and bone ultrasound measurements: a cross-sectional study in peri-and postmenopausal Inuit women from Greenland. Environ Health 5: 33.

Hodgeson S, et al. 2008. Bone mineral density changes in relation to environmental PCB exposure. Environ Health Perspect 116:1162-6.

Eskenazi B, et al. 2014. Serum dioxin concentrations and bone density and structure in the seveso women's health study. Environ Health Perspect 122:51-57.

Todaka T, et al. 2009. Concentrations of polychlorinated biphenyls in blood of Yusho patients over 35 years after the incident. Chemosphere 74:902-909.

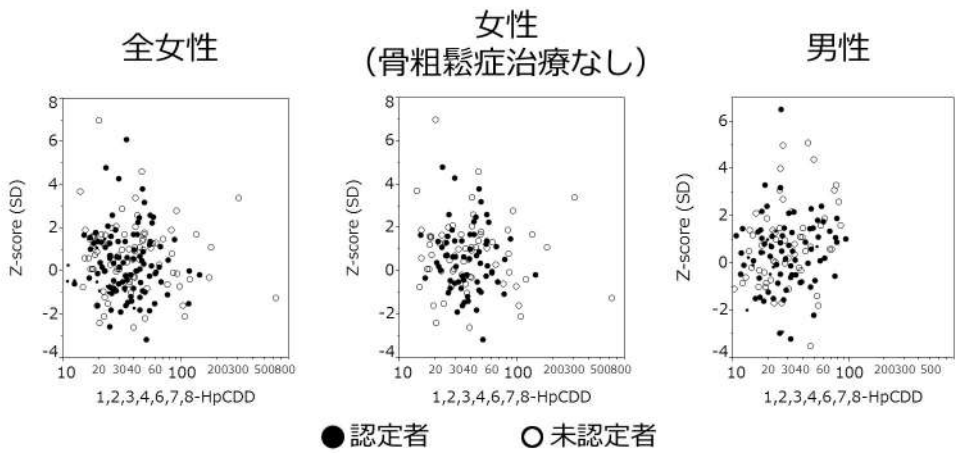
表 1.　　検診受診者の内訳　（人数（％））

	女性（骨粗鬆症治療あり）	女性（骨粗鬆症治療なし）	全女性	男性
合計	40 (15.3)	222 (84.7)	262 (100.0)	227 (100.0)
認定/未認定				
認定	26 (65.0)	135 (60.8)	161 (61.5)	158 (69.6)
未認定	14 (35.0)	87 (39.2)	101 (38.5)	69 (30.4)
年齢				
40-49	1 (2.5)	22 (9.9)	23 (8.8)	20 (8.8)
50-59	1 (2.5)	61 (27.5)	62 (23.7)	45 (19.8)
60-69	8 (20.0)	53 (23.9)	61 (23.3)	57 (25.1)
70-79	21 (52.5)	59 (26.6)	80 (30.5)	71 (31.3)
80+	9 (22.5)	27 (12.2)	36 (13.7)	34 (15.0)
検診受診地				
神奈川	1 (2.5)	7 (3.2)	8 (3.1)	4 (1.8)
愛知	0 (0.0)	8 (3.6)	8 (3.1)	5 (2.2)
大阪	1 (2.5)	13 (5.9)	14 (5.3)	7 (3.1)
鳥取	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)
広島	0 (0.0)	15 (6.8)	15 (5.7)	52 (22.9)
山口	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高知	1 (2.5)	4 (1.8)	5 (1.9)	6 (2.6)
福岡	11 (27.5)	83 (37.4)	94 (35.9)	62 (27.3)
長崎	26 (65.0)	91 (41.0)	117 (44.7)	90 (39.6)

表 2 : Zスコアと血中ダイオキシン類濃度の関連（BMI と居住地で調整）

log10 congeners (pg/g lipid)	Regresion Coefficient (b)				
女性（骨粗鬆症治療なし）	b	SE of b	Lower 95%	upper 95%	P
2,3,7,8-TCDD	0.24653	0.33616	-0.41813	0.91119	0.46
1,2,3,7,8-PeCDD	0.02223	0.53760	-1.04069	1.08516	0.97
1,2,3,4,7,8-HxCDD	-0.58707	0.30964	-1.19927	0.02514	0.06
1,2,3,6,7,8-HxCDD	-0.56041	0.43385	-1.41822	0.29739	0.20
1,2,3,7,8,9-HxCDD	-0.54909	0.34099	-1.22329	0.12510	0.11
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	-1.12887	0.47813	-2.07421	-0.18353	0.020
OCDD	-0.79860	0.53714	-1.86062	0.26341	0.14
2,3,7,8-TCDF	0.11592	0.24604	-0.37054	0.60239	0.64
2,3,4,7,8-PeCDF	0.09430	0.21180	-0.32446	0.51306	0.66
1,2,3,4,7,8-HxCDF	0.11143	0.19789	-0.27983	0.50269	0.57
1,2,3,6,7,8-HxCDF	0.01455	0.30085	-0.58028	0.60938	0.96
3,3',4,4',5-PeCB(#126)	0.38683	0.41882	-0.44124	1.21491	0.36
3,3',4,4',5,5'-HxCB(#169)	0.45001	0.36113	-0.26401	1.16403	0.21
全女性	b	SE of b	Lower 95%	upper 95%	P
2,3,7,8-TCDD	0.22263	0.31900	-0.40694	0.85221	0.49
1,2,3,7,8-PeCDD	0.07541	0.49326	-0.89809	1.04890	0.88
1,2,3,4,7,8-HxCDD	-0.53532	0.28524	-1.09828	0.02763	0.06
1,2,3,6,7,8-HxCDD	-0.37711	0.38684	-1.14059	0.38637	0.33
1,2,3,7,8,9-HxCDD	-0.40665	0.29880	-0.99637	0.18306	0.18
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	-1.12340	0.43123	-1.97447	-0.27232	0.010
OCDD	-0.84142	0.47162	-1.77221	0.08937	0.08
2,3,7,8-TCDF	0.25757	0.22211	-0.18079	0.69592	0.25
2,3,4,7,8-PeCDF	0.14123	0.19064	-0.23502	0.51749	0.46
1,2,3,4,7,8-HxCDF	0.17752	0.17555	-0.16896	0.52399	0.31
1,2,3,6,7,8-HxCDF	0.10889	0.26862	-0.42126	0.63905	0.69
3,3',4,4',5-PeCB(#126)	0.28089	0.38223	-0.47348	1.03526	0.46
3,3',4,4',5,5'-HxCB(#169)	0.42723	0.32784	-0.21980	1.07427	0.19
男性	b	SE of b	Lower 95%	upper 95%	P
2,3,7,8-TCDD	0.47093	0.36096	-0.24363	1.18548	0.19
1,2,3,7,8-PeCDD	0.53667	0.60099	-0.65304	1.72639	0.37
1,2,3,4,7,8-HxCDD	0.52476	0.35524	-0.17847	1.22799	0.14
1,2,3,6,7,8-HxCDD	-0.15720	0.52915	-1.20471	0.89031	0.77
1,2,3,7,8,9-HxCDD	0.43843	0.37051	-0.29503	1.17188	0.24
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	0.85215	0.60784	-0.35113	2.05542	0.16
OCDD	0.72309	0.59036	-0.44559	1.89177	0.22
2,3,7,8-TCDF	0.52171	0.28285	-0.03821	1.08163	0.07
2,3,4,7,8-PeCDF	0.04679	0.30075	-0.54859	0.64216	0.88
1,2,3,4,7,8-HxCDF	0.04660	0.25876	-0.46563	0.55883	0.86
1,2,3,6,7,8-HxCDF	0.14234	0.33223	-0.51534	0.80002	0.67
3,3',4,4',5-PeCB(#126)	0.66539	0.38260	-0.09200	1.42278	0.08
3,3',4,4',5,5'-HxCB(#169)	0.36678	0.45059	-0.52521	1.25877	0.42

図１　1,2,3,4,6,7,8-HpCDD とＺスコアの関連



分担研究報告書

末梢神経伝導速度に対するベンゾピレンの影響

研究分担者　申　敏哲　熊本保健科学大学　リハビリテーション学科　准教授
研究協力者　吉村　惠　熊本保健科学大学　大学院保健科学研究科　教授

研究要旨　ベンゾピレンの末梢神経伝導速に対する作用を検討するため、後根神経節細胞から細胞内記録を行い、後根電気刺激によって誘発された活動電位を指標にして各神経線維の伝導速度を調べた。その結果 Aβ線維の伝導速度が選択的に緩徐化されている事を見いだした。この結果はダイオキシンの作用と同様であった。

A. 研究目的

ダイオキシン類化合物による複合中毒であるカネミ油症患者では、末梢のしびれ感や感覚鈍麻の発生、自律神経失調症などの末梢神経障害および中枢神経障害が多く報告されているが、その発生機序については未だ明らかではない。この原因として求心性末梢神経の異常が考えられるため、ダイオキシン類似化合物の一つであるベンゾピレンを経口投与した7日後のラットを用い、後根付き神経節標本から細胞内記録を行い、末梢神経の静止膜電位や伝導速度等を正常ラットのそれらと比較検討することによってベンゾピレンの神経系に対する作用を検討した。

B. 研究方法

4 週齢の SD 系雄性ラット(九動㈱, 熊本)を用い、正常ラット群では Corn oil を、ベンゾピレン群ではベンゾピレン 0.3 mg/Kg、30 mg/Kg を経口投与し、7 日後にウレタン麻酔下に後根神経節に末梢神経を付した標本を作製した。後根神経節を覆う結合組織を注意深く除去し、記録用チェンバーに設置したシルガードに微細なピンで固定した。末梢神経を刺激用の吸引電極に設置した後、記録用チェンバーを加温した Krebs 液で持続的に灌流した。微小ガラス電極を用いて神経節細胞から細胞内記録を行い、静止膜電位や末梢神経刺激によって誘起される活動電位の伝導速度を調べ、正常ラットから得られたものと比較検討した。神

経節細胞は Aβ, AδおよびＣニューロンを含むため、各々のニューロンから記録を行い正常ニューロンとの相違を観察した。

（倫理面への配慮）

動物の飼育および実験に関しては、熊本保健科学大学動物倫理委員会の許可(登録番号　動 14－016)を得て行った。全身麻酔下にラットの後根神経節を取り出し、その後、過量のウレタンを腹腔内に追加投与して死に至らしめるため痛みなどの侵襲は殆ど無い。

C. 研究結果

細胞内記録を行い、後根神経節に存在する３種類の細胞から静止膜電位と誘発生の活動電位を記録した。次いで、末梢神経線維刺激によって誘起される活動電位の刺激からの潜時と刺激部位からの距離を指標にして伝導速度を計算した。正常ラット群の後根神経節細胞から記録を行い、細胞の静止膜電位およびそれぞれの線維の伝導速度を調べた。Aβ線維の静止膜電位は -68 ± 1.7 mV でその伝導速度は 20.9 ± 0.6 m/s であった。Aδ線維は静止膜電位が -76 ± 1.8 mV でその伝導速度は 8.7±0.5 m/s であった。また、C 線維の静止膜電位および伝導速度はそれぞれ -75 ± 3.7 mV, 0.8 ± 0.8 m/s であった。

次いで、ベンゾピレンを経口投与したラット群から摘出した後根神経節細胞を用いて同様の実験を行った。その結果、0.3 mg/Kg、30 mg/Kg ベンゾピレンを投与したラット群の静止膜電位には若干の差が見られるものの有意ではなかった(①0.3 mg/Kg ベンゾピレン: Aβ,-66 ± 2.6 mV; Aδ,-79 ± 1 mV; C,-64 ± 1.4 mV ②30 mg/Kg ベンゾピレン: Aβ,-67 ± 0.6 mV; Aδ,-75 ± 3.7 mV; C,-69 ± 2.2 mV)。次に伝導速度を計測した。Aβ線維の伝導速度では 0.3 mg/Kg ベンゾピレン投与群で 15.8± 1 m/s、30 mg/Kg ベンゾピレン投与群では 13.3± 0.1 m/s で有意に正常ラット群より遅かった。Aδ線維の伝導速度では 0.3 mg/Kg ベンゾピレン投与群で 8.3 ± 0.6 m/s、30 mg/Kg ベンゾピレン投与群では 8.4 ± 0.4 m/s で有意な変化は認められなかった。また、C 線維でも Aδ線維のように 0.3 mg/Kg ベンゾピレン投与群で 0.8 ± 0.4 m/s、30 mg/Kg ベンゾピレン投与群では 0.9 ± 0.4 m/s で有意な変化は認められなかった。

D. 考察

カネミ油症患者では、末梢のしびれ感や感覚鈍麻の発生などの末梢神経障害および中枢神経障害が多く報告されている。今回の実験ではベンゾピ

レンを経口投与した7日後のラットを用い、後根付き後根神経節標本から末梢神経の静止膜電位や伝導速度等を正常ラットのそれらと比較検討した。その結果、ベンゾピレン投与ラットの後根神経節の Aβ線維で伝導速度が有意に遅い結果を得たが、Aδ線維と C 線維では若干の差は見られたが有意差は無かった。しかし、静止膜電位では群間有意な差を見いだすことは出来なかった。Aβ線維の伝導速度の緩徐化は、末梢のしびれ感や感覚鈍麻と密接な関係が有る事が知られている。口径の大きなAβ線維はAδやC線維と比較して機械的な圧迫によって機能障害を容易に起こすことが知られている。これはカネミ油症患者が訴えるしびれ感や感覚鈍麻と良く一致しており、それらは主に末梢神経の機能異常によって発生している可能性が高いが、今までの多くの研究から末梢神経の異常は脊髄内での可塑的な変化を引きおこす事が知られている。そのため脊髄内でも何らかの変化が惹起されている可能性も考えられる。今後、それぞれの線維のデータを多く得る必要がある。また、濃度依存的作用と投与後の作用の時間的経過を検討する必要がある。

E. 結論

正常ラットとベンゾピレン投与ラットの後根神経節細胞から細胞内記録を行った。 その結果、Aβ線維の伝導速度が有意に緩徐化していることを見いだしたが、Aδや C 線維には影響を与えなかった。静止膜電位では全ての群で有意な差を見いだすことは出来なかった。今回の結果からベンゾピレン投与は Aβ線維の伝導速度の変化を起こし、しびれなどの感覚異常を引き起こす可能性が示唆された。今後、ベンゾピレン投与後、早期における変化と投与後３ヶ月後など、長期に渡って変化が持続するかを調べる必要が有る。さらに脊髄内での可塑的変化に付いても詳細な検討を必要とすると考える。

F. 研究発表

なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

分担研究報告書

カネミ油症患者における異常感覚/認知機能障害と脳機能的結合変化の関連に関する研究

研究分担者　村井 弘之　九州大学脳神経治療学　教授
研究協力者　山下 謙一郎　九州大学神経内科　診療講師

研究要旨　カネミ油症患者に生じる異常感覚を生じる大脳感覚野の機能異常を検出できる安静時機能的 MRI 撮像法が確立された。

A．研究目的

カネミ油症患者では四肢異常感覚を多く認めるが，末梢神経伝導検査では異常を認めない症例も多い．一方でカネミ油症の原因であるダイオキシンにより認知機能障害が生じることが報告されており，自覚的な異常感覚が大脳感覚野の機能異常により生じている可能性がある．安静時機能的MRIの新規の解析方法を開発し，油症患者の大脳感覚野の結合変化を検出する．さらにカネミ油症患者での認知機能障害の報告を文献的に検索し，本邦での油症患者あるいは健常人との比較検討を行なう．

B．研究方法

カネミ油症患者での安静時機能的 MRI 撮像法を確立するために、まず九州大学病院を受診したてんかん、認知症患者において安静時機能的MRI 撮像を行うものとした．アルツハイマー病(AD)患者とてんかん患者において T1 強調画像、T2 強調画像、拡散テンソル画像、resting-fMRI 撮像を同時に行う。カネミ油症患者による異常感覚異常感覚出現軍群と非出現群の脳活動の差異を検出するために，AD 患者において時間見当識良好群と不良群での差異を機能的結合差分法にて検討した。

（倫理面への配慮）
本研究は九州大学倫理委員会に
実施申請を行い、その承諾を得た.

C．研究結果

AD/てんかん患者の安静時機能的 MRI 撮像において、後部帯状回から両側頭頂葉と前部帯状回への有意な機能的結合ネットワーク、いわゆる Default Mode Network (DMN) の活動を検出することができた。機能的結合差分法を用いるとまた時間見当識不良の AD 患者では、良好群よりも右頭頂側頭移行部との機能的結合が低下していることが判明した。

D．考察

本研究により当施設での安静時機能的 MRI の撮像パラメーターが妥当であることが確認された。今後カネミ油症において安静時機能的 MRI 撮像を行い、機能的結合差分法を用いることによって、カネミ油症患者の異常感覚が生じる大脳感覚野の病態が明らかになることが期待される。今後さらにカネミ油症患者での認知機能障害の文献的検討を加えていく予定である。

Ｅ．結論

安静時機能的 MRI 撮像と、機能的結合差分法によりカネミ油症患者に生じる異常感覚を生じる大脳感覚野の機能異常を検出できる方法が確立された。

Ｆ．研究発表

なし

Ｇ．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

１．特許取得

なし

２．実用新案登録

なし

３．その他

特記事項なし

分担研究報告書

油症患者の血液中ポリ塩化ビフェニール濃度に及ぼすコレスチミドの影響に関する研究

研究分担者	戸高　尊	公益財団法人北九州生活科学センター　室長
研究協力者	広瀬勇気	公益財団法人北九州生活科学センター　検査員
	上原口奈美	公益財団法人北九州生活科学センター　検査員
	山本貴光	公益財団法人北九州生活科学センター　主幹
	境　泰史	公益財団法人北九州生活科学センター　検査員
	本多彰紀	公益財団法人北九州生活科学センター　次長
	福島　直	公益財団法人北九州生活科学センター　理事
	今地政美	公益財団法人北九州生活科学センター　理事長
	梶原淳睦	福岡県保健環境研究所　保健化学部　部長
	平川博仙	福岡県保健環境研究所　生活化学課　専門研究員
	髙尾佳子	福岡県保健環境研究所　企画情報管理課　主任技師

研究要旨　コレスチミドによるダイオキシン類やポリ塩化ビフェニールの体外排泄促進が，健常人で認められたため、この報告を基に油症患者で臨床試験が行われた。この試験に参加した油症患者の血液中ダイオキシン類濃度をコレスチミド投与前と投与後で比較した結果、2,3,4,7,8-pentachlorodibenzo-furan(pentaCDF)は統計学的に有意に減少したが、その低下率は 1%程度であった。今回、ポリ塩化ビフェニールの異性体分析を行い、コレスチミドの影響を検討した結果、ダイオキシン類の結果と同様にコレスチミドによる明確な有効性は確認されなかった。

A．研究目的

油症はポリ塩化ビフェニールおよびダイオキシン類が混入したカネミオイルを摂取して発症した複合中毒である。患者は痤瘡様皮疹、面皰、嚢腫などの皮膚症状、眼瞼浮腫や眼脂過多などの眼症状、口腔粘膜や皮膚の色素沈着、痰や咳などの呼吸器症状、しびれや頭痛などの神経症状、全身倦怠感などの全身症状など多彩な症状を発症した。油症の発生から 45 年以上経過しているが、いまでも何人かの患者が、ダイオキシン類特有の症状に悩まされている。これら患者の血液中ポリ塩化ビフェニールやダイオキシン類濃度は健常人に比べて高濃度である[1,2]。近年、臨床的に高コレステロール血症の治療薬であるコレスチミドが血液中ダイオキシン類濃度を低下させることが報告された[3,4]。この情報を基に、油症患者の血液中ダイオキシン類濃度をコレスチミドが低下させるか否かについて、臨床試験が行われた。その結果、2,3,4,7,8-pentaCDF は統計学的に有意に減少したが、その変化は僅かであり、コレスチミド投与の明確な有効性は得られなかった。油症患者の体内には、ポリ塩化ジベンゾダイオキシン及びポリ塩化ジベンゾフランより高濃度のポリ塩化ビフェニールが残存している。今回、これらポリ塩化ビフェニールの異性体分析を行い、その測

定結果を基にコレスチミドの影響を検討した。

B．研究方法

1. 対象者

この臨床試験は、2008 年 4 月より開始され、油症患者の血液中ダイオキシン類濃度に及ぼすコレスチミドの影響について、疫学・統計学的解析が行われた。今回、この試験に参加した油症患者の中で、コレスチミドを 1 日 3g の用量で 6 ヶ月間投与し、投与前と投与後の採血を行った 26 名を測定対象とした。

2. 血液中ポリ塩化ビフェニール濃度の測定

血液中ダイオキシン類の抽出・精製は、血液を高速溶媒抽出装置で抽出した後、硫酸処理を行い、硝酸銀シリカゲルと活性炭を連結したカラムで分画を行う。その際、ポリ塩化ビフェニール画分とダイオキシン類画分に分離され、各画分を濃縮した後、ダイオキシン類画分は測定に供し、ポリ塩化ビフェニール画分は-20℃で冷凍保存する。この保存した画分は必要に応じて、再精製を行った後、各異性体の濃度を測定する。今回、血液中ポリ塩化ビフェニール濃度の測定は、油症患者の血液中ダイオキシン類濃度に及ぼすコレスチミドの影響を検討した時に得られたポリ塩化ビフェニール画分を用いて行った。保存していた 26 名のコレスチミド投与前と投与後のポリ塩化ビフェニール画分を再精製し、異性体分析を行った。測定はガスクロマトグラフ/高分解能質量分析装置を用いて行い [4]、解析には Wilcoxon signed-rank test を用いた。

（倫理面への配慮）

油症患者の血液中ダイオキシン類濃度に及ぼすコレスチミドの影響について、この試験計画は九州大学倫理委員会により承認を得て行われた。今回、油症患者の血液中ポリ塩化ビフェニールの異性体分析を行うに際し、データの解析は個人情報が特定されないよう、匿名化データとして解析を行った。

C．研究結果

臨床試験を行った油症患者 26 名の投与前と投与後の血液中ポリ塩化ビフェニールの各異性体濃度を比較した（表 1）。血液中ポリ塩化ビフェニールの投与前および投与後の平均総濃度は、それぞれ 957 および 975 ng/g lipid で、コレスチミドによる顕著な減少効果は認められなかった。投与前の triCBs, tetraCBs, pentaCBs, hexaCBs, heptaCBs, octaCBs および nonaCBs の濃度は、それぞれ 1.8、20、31、402、414、79 および 7.8 ng/g lipid で、投与後は、それぞれ 1.9, 20, 33, 412, 420, 79 および 7.6 ng/g lipid を示し、投与後の濃度は、ほとんど投与前と同じであった。さらに、各異性体濃度を投与前と投与後で比較した結果、統計学的に有意な濃度低下を示す異性体は確認されなかった。

D．考察

油症は 2,3,4,7,8-pentaCDF を主としたダイオキシン類とポリ塩化ビフェニールの複合中毒である。1968 年にきわめて高濃度であったと推定される血液中 2,3,4,7,8-pentaCDF 濃度は経年的に減少しているが、47 年経過した現在でも、油症患者の血液中には、一般健常人の 10 倍以上の濃度が検出されている [1,2]。コレスチミドは消化管から吸収されない高分子化合物で、コレステロールなどの脂肪に吸着して、便として対外に排泄させる。同時に、その脂肪に溶け込んだダイオキシン類やポリ塩化ビフェニールも体外排泄されることが期待され、その効果が健常人で認められたため、油症患者で臨床

試験が行われた。今回、ポリ塩化ビフェニールの異性体分析を行い、コレスチミドの影響を検討した結果、コレスチミドによる排泄促進効果は確認されなかった。本試験は油症患者にコレスチミドを 1 日 3g の用量で 6 ヶ月間投与した。コレスチミドによる腹部膨満感や便秘などの副作用を考慮すると、6 ヶ月以上の長期服用は困難であると考えられる。

E．結論

コレスチミドによる血液中ダイオキシン類やポリ塩化ビフェニールの体外排泄促進効果が、健常人で認められたため、この情報を基に油症患者で臨床試験が行われた。この試験を行った油症患者 26 名の血液中ポリ塩化ビフェニール濃度をコレスチミド投与前と投与後で比較した結果、ダイオキシン類の場合と同様にコレスチミドによる明確な有効性は確認されなかった。

F．研究発表

１．論文発表

なし

２．学会発表

なし

G．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

１．特許取得

なし

２．実用新案登録

なし

３．その他

なし

H．参考文献

1. Todaka T, *et al*. Concentrations of polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins, polychlorinated dibenzofurans, and non-*ortho* and mono-*ortho* polychlorinated biphenyls in blood of Yusho patients. Chemosphere 2007; 66: 1983-1989.
2. Todaka T, *et al*. Concentrations of polychlorinated biphenyls in blood of Yusho patients over 35 years after the incident. Chemosphere 2009; 74: 902-909.
3. Sakurai K, *et al*. Pilot study to reduce dioxins in the human body. Intern Med.2004; 43: 792-795
4. Sakurai K, *et al*. Colestimide reduces blood polychlorinated biphenyls (PCB) levels. Intern Med.2006; 45: 327-328.

表1　油症患者の血液中ポリ塩化ビフェニール濃度に及ぼすコレスチミドの影響

IUPAC#	Concentration (pg/g lipid)										*p* Values
	Before the clinical trial					After the clinical trial					
	Mean	Median	SD	Minimum	Maximum	Mean	Median	SD	Minimum	Maximum	
TriCB-28	1644	1449	866	324	3809	1837	1866	1226	5	6187	0.025
TriCB-29	20	12	18	5	72	20	5	23	5	99	0.845
TriCB-37	128	5	245	5	847	73	5	165	5	698	0.112
TeteraCB-44	348	248	523	5	2841	415	324	415	107	2261	0.034
TeteraCB-47/48	525	359	437	117	1769	640	471	715	121	3659	0.049
TeteraCB-49	295	179	409	44	1679	344	216	576	5	3070	0.101
TeteraCB-52/69	956	780	836	294	4572	1060	860	745	368	3896	0.052
TeteraCB-56/60	442	306	344	5	1412	489	284	577	104	3010	0.889
TeteraCB-63	116	117	65	5	280	140	118	69	5	360	0.382
TeteraCB-66	2118	1520	1507	586	5853	2181	1536	1691	613	8475	0.551
TeteraCB-70	362	130	807	13	3375	418	143	1308	55	6817	0.280
TeteraCB-71	37	11	56	5	238	126	5	490	5	2524	0.586
TeteraCB-74	14823	12720	9202	3830	41089	14505	11875	9068	2973	35194	0.770
PentaCB-85	247	139	335	5	1592	205	138	218	5	1086	0.657
PentaCB-87	812	797	448	5	1716	747	697	442	5	2059	0.183
PentaCB-92	719	571	482	5	2402	752	669	455	5	2264	0.412
PentaCB-93/95/9	727	637	439	5	1964	1003	746	1165	326	6428	0.258
PentaCB-99	23623	19114	17453	4240	90685	24873	23328	16634	4308	82151	0.182
PentaCB-101	1931	1534	1234	5	5667	2337	1959	1481	600	6915	0.174
PentaCB-107/108	963	785	707	5	3340	961	819	584	5	2435	0.166
PentaCB-110	339	242	325	5	1451	332	298	268	5	1428	0.638
PentaCB-117	1911	1466	1813	435	7951	1722	1306	1642	5	6579	0.280
HexaCB-128	925	685	660	5	3099	949	678	775	5	3899	0.443
HexaCB-130	7065	5603	5780	2080	25122	7238	5886	5578	1913	25258	0.568
HexaCB-132	399	326	252	5	1125	445	397	282	5	1134	0.143
HexaCB-134	25	5	50	5	183	35	5	47	5	168	0.203
HexaCB-135	419	342	318	5	1577	485	330	403	5	1587	0.382
HexaCB-137	10565	7132	9066	2996	41244	10646	7786	8734	2336	39991	0.889
HexaCB-138	96984	89163	52967	25546	240863	97685	84306	53897	23381	244647	0.990
HexaCB-139/149	635	452	619	15	2404	615	292	696	5	2303	0.568
HexaCB-141	328	255	246	5	1044	340	282	287	5	1169	0.716
HexaCB-146	32968	34220	16346	11603	83149	35211	31688	16262	9839	68936	0.086
HexaCB-147	724	567	463	5	1678	768	622	519	5	1806	0.527
HexaCB-151	1329	981	880	428	3402	1349	1008	1098	5	4265	0.258
HexaCB-153	200929	184176	106109	73832	516088	206380	180663	109234	59314	458743	0.501
HexaCB-163/164	48797	47157	25168	17426	113577	49567	47872	22738	15767	88552	0.694
HexaCB-165	ND					ND					
HeptaCB-170	69704	60801	39523	16403	194289	69053	62645	37071	9946	142922	0.829
HeptaCB-172	9947	9273	5381	2768	27207	10156	10553	5277	5	20365	0.354
HeptaCB-177	15845	14513	9212	4504	39642	16359	14681	9932	2598	40496	0.424
HeptaCB-178	15885	13134	11788	5	56211	17209	13068	11123	3710	42945	0.012
HeptaCB-179	281	182	296	5	1110	357	202	384	5	1463	0.005
HeptaCB-180	205779	201272	136971	50473	703408	203297	188508	121684	32744	490934	0.970
HeptaCB-181	553	292	671	5	2776	581	296	716	5	2806	0.264
HeptaCB-182/187	76063	60684	61028	14834	270253	81845	61046	63293	14093	238587	0.019
HeptaCB-183	16843	14980	12005	4733	45012	17864	15557	13292	3756	55788	0.182
HeptaCB-191	3078	2922	2008	5	8667	2907	2762	1688	805	7561	0.280
OctaCB-194	31774	32293	22776	5	116675	32519	32465	19427	8258	84219	0.304
OctaCB-195	7832	6835	5594	5	26180	7929	7156	4776	1879	19564	0.381
OctaCB-196/203	17107	15138	11346	5	55263	16821	15312	9331	4346	38617	0.869
OctaCB-198/201	14771	12536	11520	5	56995	14368	11829	8673	4251	34263	0.534
OctaCB-200	659	485	607	5	2350	705	593	609	5	2449	0.083
OctaCB-202	5432	3893	4532	5	22569	5298	3892	3307	1509	12550	0.258
OctaCB-205	977	898	633	5	2795	969	912	456	289	1949	0.770
NonaCB-206	5049	4561	2829	1502	14874	4891	4639	2446	5	10726	0.657
NonaCB-207	922	755	572	5	2501	911	792	522	5	1905	0.326
NonaCB-208	1877	1731	1209	5	6338	1827	1723	953	5	4559	0.778
DecaCB-209	1857	1598	890	893	5115	1900	1946	730	837	4005	0.200
Total TrCBs	1792	1471	999	334	3921	1931	1917	1198	708	6225	0.182
Total TeCBs	20023	17013	11246	6548	50619	20318	16713	11351	5981	43194	0.424
Total PeCBs	31271	26027	19945	7137	102693	32932	31001	19076	7680	93210	0.228
Total HxCBs	402098	373141	196792	152976	892316	411718	358344	198664	131539	769040	0.675
Total HpCBs	413979	401285	265364	105126	1341206	419627	378119	250647	80774	971840	0.620
Total OcCBs	78553	77549	55605	35	281931	78608	77101	44919	21477	186948	0.409
Total NoCBs	7849	6439	4416	2355	23712	7629	7224	3832	15	17159	0.869
Total DeCBs	1857	1598	890	893	5115	1900	1946	730	837	4005	0.200
Total PCBs	957422	871523	520304	320807	2642555	974664	806289	495089	286088	2006817	0.585

ND: less than the determination limit.
SD: standard deviation.
CB: chlorinated biphenyl.

分担研究報告書

油症曝露による継世代健康影響に関する研究

研究分担者　月森　清巳　福岡市立こども病院周産期センター長
研究協力者　加藤　聖子　九州大学大学院医学研究院生殖病態生理学　教授
研究協力者　諸隈　誠一　九州大学環境発達医学研究センター　特任准教授

研究要旨　ヒト胎児期におけるダイオキシン類の経胎盤移行と排泄に関する検討を行った。正常妊娠を対象として、分娩時と産褥期に９つの試料を採取し、ダイオキシン類濃度を測定した。その結果、ダイオキシン類の胎盤を介する胎児への移行の特徴は、臍帯血ダイオキシン類濃度は母体血濃度の約 40％であること、TEF 値が高い異性体は胎盤に移行しやすいが、臍帯血への移行は TEF 値とは関係なく PCDDs が PCDFs や Co-PCBs よりも移行しやすいことが分かった。さらに、胎児におけるダイオキシン類の排泄経路としては、胎脂、胎便、羊水中への排泄が認められたが、胎脂には最も高濃度のダイオキシン類が含まれることが明らかとなった。

A．研究目的

ダイオキシン類のヒトの健康への影響、なかでも感受性が高いと考えられる胎児期の影響が危倶されている。カネミ油症患者より出生した児の健康影響の観察から、油症発生から 10 年以内の妊娠では流産、早産、胎児死亡の発症頻度が増加すること、母体血中ダイオキシン類濃度が出生体重と有意に負の相関を認めること、色素沈着(Black baby)の発症において母体血中ダイオキシン類濃度の上昇が発症リスクを増加させることなどが明らかとなった[1,2,3]。しかしながら、ダイオキシン類の胎児への移行や排泄に関しては不明な点が多い。そこで、本研究では、一般正常妊婦において母体胎児間のダイオキシン類の移行動態を明らかにすることを目的とした。

B．研究方法

正常妊娠１６例を対象として、分娩(帝王切開）時と産褥期に次に示す９つの試料を採取した。

・採取試料：
１）母体血、皮下脂肪、母乳
２）胎盤、臍帯、臍帯血
３）胎脂、胎便、羊水

１）は、母体曝露状態の評価、２）は、経胎盤移行の評価、３）は、胎児排泄の評価に用いた。

ダイオキシン類濃度は、次の 21 種類の測定をおこなった。
１）ポリ塩化ジベンゾ - パラ - ジオキシン（PCDDs）７種類
２）ポリ塩化ジベンゾフラン（PCDFs）10 種類
３）コプラナーPCB（coplanar PCBs)4 種類

各試料におけるダイオキシン類濃度の比較検討を行った。

（倫理面への配慮）
本研究については、福岡市立こども病院倫理委員会(承認番号 62)、九州大学医系地区部局臨床研究倫理審査委員会(承認番号 21-31)の承認を得た後、実施した。

本研究を開始する前に対象者全員よりインフォームドコンセントを得た。

C．研究結果

総ダイオキシン類（Total dioxins）濃度の平均値は、母体血 15.9(100%)、皮下脂肪 8.8(56%)、母乳 5.4(34%)、胎盤 12.8(81%)、臍帯 10.6(67%)、臍帯血 6.1(38%)、胎脂 8.2(51%)、胎便 3.2(20%)、羊水 2.0(13%) pg-TEQ/g lipid であった（括弧内は母体血を 100%とした場合の割合）。

PCDDs 濃度の平均値は、母体血 8.3(100%)、皮下脂肪 4.3(51%)、母乳 2.3(27%)、胎盤 8.6(103%)、臍帯 5.1(61%)、臍帯血 4.0(49%)、胎脂 4.1(49%)、胎便 1.5(18%)、羊水 0.6(7%) pg-TEQ/g lipid であった。PCDFs 濃度の平均値は、母体血 3.4(100%)、皮下脂肪 2.0(58%)、母乳 1.1(33%)、胎盤 3.4(101%)、臍帯 3.7(108%)、臍帯血 1.0(29%)、胎脂 1.7(50%)、胎便 0.9(25%)、羊水 0.2(6%) pg-TEQ/g lipid であった。Coplanar PCBs の平均値は、母体血 4.1(100%)、皮下脂肪 2.6(63%)、母乳 2.0(49%)、胎盤 0.8(20%)、臍帯 1.9(46%)、臍帯血 1.1(26%)、胎脂 2.4(58%)、胎便 0.8(19%)、羊水 1.2(29%) pg-TEQ/g lipid であった。

PCDDs、PCDFs、coplanar PCBs の胎盤／母体血濃度比は各々0.53、0.30、0.17、臍帯血／母体血濃度比は各々0.41、0.21、0.18 であった。異性体の種類毎の胎盤／母体血濃度比は，0.14-1.56 で，臍帯血／母体血濃度比は，0.13-0.71 であった。

以上のように、臍帯血ダイオキシン類濃度は母体血の約 40％でダイオキシン類濃度は母体血＞胎盤＞臍帯＞臍帯血の順であった。また、ダイオキシン類異性体により母児間移行は異なっており，母体血から臍帯血への移行は PCDDs＞PCDFs であり、TEF 値が高い異性体は、胎盤＞母体血＞臍帯血の順であった。

胎児では胎脂、胎便、羊水中にダイオキシン類を排泄しており、ダイオキシン類濃度は，胎脂＞臍帯血＞胎便＞羊水の順であった。

D．考察

本研究において、胎児の血中ダイオキシン類濃度は母体濃度の約 40%と少なかった。物質の胎盤移行に関わる因子として、ダイオキシン受容体との親和性、分子量、血清蛋白との結合、脂溶性、イオン化、トランスポーター等が考えられる。

異性体の種類別にみると、TEF 値が高い 2,3,4,7,8-PentaCDF と 1,2,3,7,8-PentaCDD の胎盤／母体血濃度比は高かった。血清蛋白との結合率が高く、脂溶性の指標であるオクタノール/水分配係数が高い OctaCDD の胎盤／母体血濃度比は低く、臍帯血／母体血濃度比は高かった。以上により、ダイオキシン類の母児間の移送には胎盤のバリア機能が存在し、この胎盤を介する移送にはダイオキシン類の物理化学的な特性による passive diffusion が関与することが考えられた。

胎児におけるダイオキシン類の排泄経路のうち、胎脂に最も高濃度のダイオキシン類が含まれていた。ダイオキシン類排泄に関する報告では、油症患者において皮脂腺中に高濃度のダイオキシン類が検出されている[4]。また、正常健常人においても皮脂腺中ダイオキシン類濃度は血中濃度とほぼ同レベルであることが報告されている[4]。高濃度のダイオキシン（TCDD）に曝露されたウクライナ大統領におけるダイオキシン排泄の解析からも尿に比較して極めて高濃度のダイオキシンが皮脂から分泌されたことが報告されている[5]。以上の報告から、ダイオキシン類の主たる排泄は皮脂から行われ、胎児においては、多くは胎脂に排泄されていることが示唆された。

E．結論

正常妊娠 16 例を対象として、ダイオキシン類の胎盤を介する胎児への移行と排泄について検討した。
ダイオキシン類の胎盤を介する胎児への移行の特徴は、
1)臍帯血ダイオキシン類濃度は母体血濃度の約 40%であること、
2) TEF 値が高い異性体は胎盤に移行しやすいが、臍帯血への移行は TEF 値とは関係なく PCDDs が PCDFs や Co-PCBs よりも移行しやすいことが分かった。
　胎児におけるダイオキシン類の排泄経路としては、胎脂、胎便、羊水中への排泄が認められたが、胎脂には最も高濃度のダイオキシン類が含まれることが分かった。

F．研究発表

１．論文発表

Tsukimori K, Uchi H, Furue M.
Response to: Letter to the Editor: Blood levels of PCDDs, PCDFs, and coplanar PCBs in Yusho mothers and their descendants: Association with fetal Yusho disease.
Chemosphere. 2015 Aug;133:105.

２．学会発表

なし

G．知的財産権の出願・登録状況

１．特許取得

なし

２．実用新案登録

なし

３．その他

なし

H．参考文献

1. Tsukimori K, et al. Long-term effects of polychlorinated biphenyls and dioxins on pregnancy outcomes in women affected by the Yusho incident. Environ Health Perspect. 116(5):626-30. 2008
2. Tsukimori K, et al. Maternal exposure to high levels of dioxins in relation to birth weight in women affected by Yusho disease. Environ Int. 38(1):79-86. 2012
3. Tsukimori K, et al. Blood levels of PCDDs, PCDFs, and coplanar PCBs in Yusho mothers and their descendants: association with fetal Yusho disease. Chemosphere. 90(5):1581-8. 2013
4. Iida T, et al. Recent trend of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and their related compounds in the blood and sebum of Yusho and Yu Cheng patients. Chemosphere. 38(5):981-93. 1999
5. Sorg O, et al. 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) poisoning in Victor Yushchenko: identification and measurement of TCDD metabolites. Lancet. 3;374(9696):1179-85. 2009

分担研究報告書

生薬及び漢方方剤スクリーニングの概要

研究分担者　内　博史　九州大学大学院医学研究院皮膚科学　准教授

研究要旨　HaCaT 細胞を用いて、AhR 活性化の指標であるベンゾピレン（BaP）誘導性 CYP1A1 発現に及ぼす生薬の影響を検討した。

A. 研究目的

ダイオキシン類はアリル炭化水素受容体（AhR）を介して毒性を発揮することが知られており、AhR を阻害することでダイオキシン類中毒の症状が緩和できる可能性があると考えられる。本研究では、ヒトケラチノサイト細胞株である HaCaT 細胞を用いて、AhR 活性化の指標であるベンゾピレン（BaP）誘導性 CYP1A1 発現に及ぼす生薬の影響を検討した。

B. 研究方法

生薬（川芎、蒼朮、甘草、当帰、黄連、桂皮、黄芩、連翹、芍薬、独活）及び漢方方剤（柴胡桂枝湯、桂枝茯苓丸、十全大補湯、桂枝加芍薬湯、女神散）は株式会社ツムラより購入した。HaCaT 細胞は FBS 添加 DMEM 培地で培養し、BaP および 100 μg/ml に調整した各種生薬で 5 時間処理したあと RNA を抽出し、BaP 誘導 CYP1A1 発現に及ぼす各種生薬の影響を real time RT-PCR により検討した。

C. 研究結果

今回検討した 10 種類の生薬のなかで、桂皮、黄芩、連翹、芍薬、独活、黄連に有意な BaP 誘導 CYP1A1 に対する抑制作用が認められた。このなかでは桂皮に最も強い作用が認められた（図 1）。桂皮を含む 5 種類の漢方方剤を同様に検討した結果、桂枝茯苓丸が最も強い抑制効果があった（図 2）。

D. 考察

油症はダイオキシン類の経口摂取によって発生した慢性ダイオキシン中毒である。これまでに体内に摂取されたダイオキシン類を排泄させるため、陰イオン交換樹脂や食物繊維などの効果が検討されてきたが、臨床症状の改善は認められなかった。一方、油症の皮膚症状、呼吸器症状、神経症状、全身倦怠感に対して、それぞれ荊芥連翹湯、麦門冬湯、牛車腎気丸、補中益気湯の効果を検討した臨床試験では、麦門冬湯に呼吸器症状の改善効果が認められた。レスベラトロールやクルクミン、ケルセチンなど様々な植物ポリフェノールに AhR を阻害する作用があることが知られており、麦門冬湯に含まれる何らかの成分が気道上皮の AhR に作用し、呼吸器症状の改善につながった可能性が考えられる。この試験の前後で患者の血中ダイオキシン類濃度に差はなかったことからも、ダイオキシン類の排泄促進に拘泥するより、AhR 阻害作用を有する植物由来成分により症状の緩和を目指すほうが、油症の治療として現実的と考えられる。今回最も強い AhR 抑制効果があった桂枝茯苓丸は代表的な駆瘀血剤で、広く日常診療に用いられる漢方方剤の一つである。桂枝茯苓丸に慢性ダイオキシン中毒の症状を緩和する効果があると考え、現在油症患者を対象とした医師主導臨床研究を実施している。

E. 結論

桂皮、及び桂皮を含む漢方方剤に強い AhR

阻害作用があった。

F. 研究発表

1. 論文発表

Nakahara T, Mitoma C, Hashimoto-Hachiya A, Takahara M, Tsuji G, Uchi H, Yan X, Hachisuka J, Chiba T, Esaki H, Kido-Nakahara M, Furue M. Antioxidant Opuntia ficus-indica Extract Activates AHR-NRF2 Signaling and Upregulates Filaggrin and Loricrin Expression in Human Keratinocytes. J Med Food 2015;18:1143-9.

Mitoma C, Mine Y, Utani A, Imafuku S, Muto M, Akimoto T, Kanekura T, Furue M, Uchi H. Current skin symptoms of Yusho patients exposed to high levels of 2,3,4,7,8-pentachlorinated dibenzofuran and polychlorinated biphenyls in 1968. Chemosphere 2015;137:45-51.

Wu Z, Uchi H, Morino-Koga S, Shi W, Furue M. Z-ligustilide ameliorated ultraviolet B-induced oxidative stress and inflammatory cytokine production in human keratinocytes through upregulation of Nrf2/HO-1 and suppression of NF-κB pathway. Exp Dermatol 2015;24:703-8.

Takei K, Mitoma C, Hashimoto-Hachiya A, Uchi H, Takahara M, Tsuji G, Kido-Nakahara M, Nakahara T, Furue M. Antioxidant soybean tar Glyteer rescues T-helper-mediated downregulation of filaggrin expression via aryl hydrocarbon receptor. J Dermatol 2015;42:171-80.

G. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

なし

図1

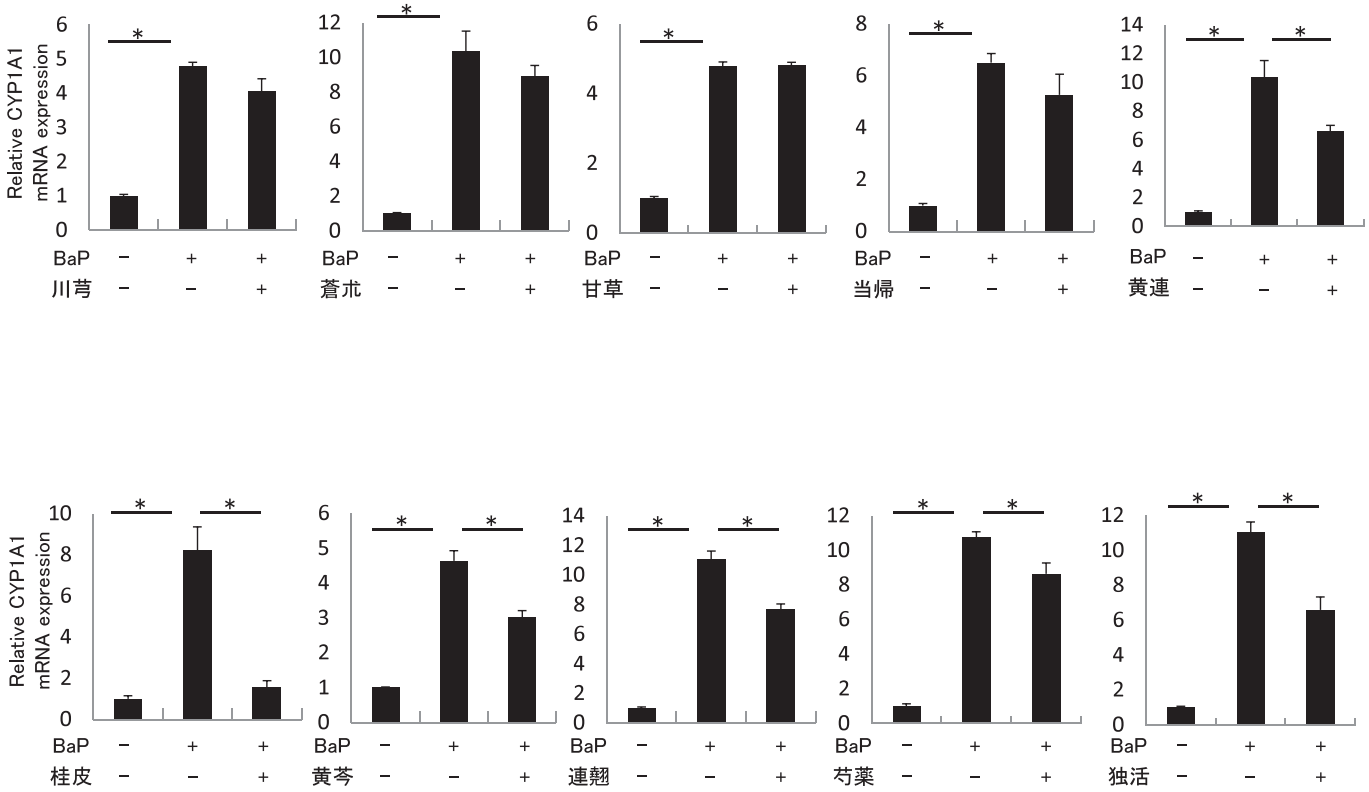
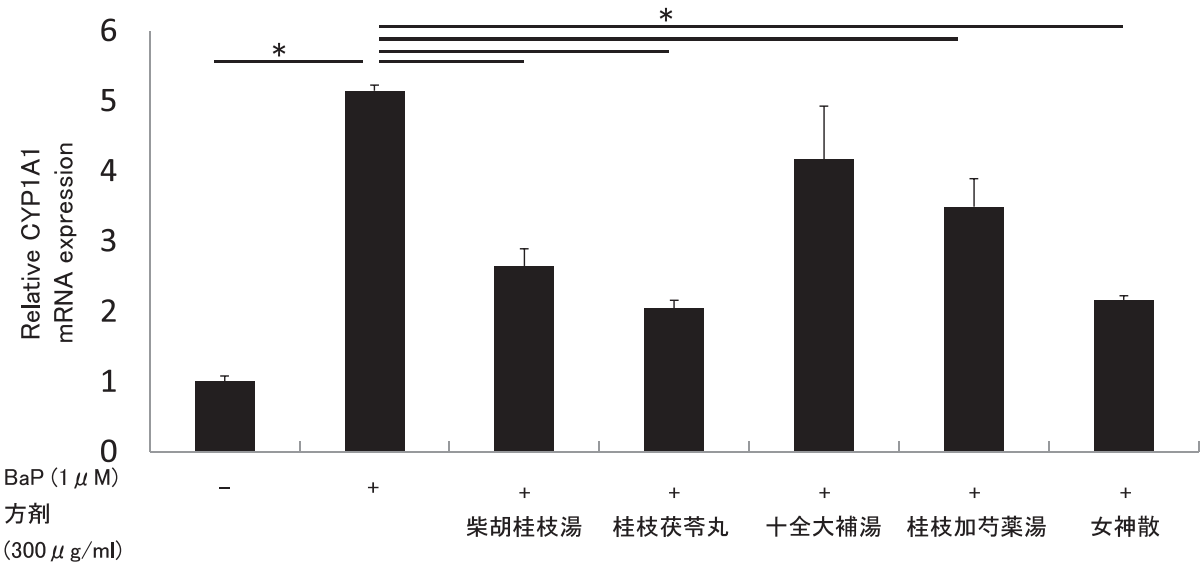

Relative CYP1A1 mRNA expression
BaP
川芎
蒼朮
甘草
当帰
黄連
桂皮
黄芩
連翹
芍薬
独活

図2


Relative CYP1A1 mRNA expression
0
1
2
3
4
5
6
*
*
BaP (1 μ M)
方剤
(300 μ g/ml)
–
+
+
+
+
+
+
柴胡桂枝湯
桂枝茯苓丸
十全大補湯
桂枝加芍薬湯
女神散

分担研究報告書

カネミ油症患者のダイオキシン類異性体ごとの濃度の変化（半減期）の変化に関する研究

研究分担者　赤羽　学　奈良県立医科大学　健康政策医学講座　准教授
研究協力者　松本　伸哉　奈良県立医科大学　健康政策医学講座　博士研究員
今村　知明　奈良県立医科大学　健康政策医学講座　教授
神奈川芳行　奈良県立医科大学　健康政策医学講座　非常勤講師

研究要旨　体内のダイオキシン類は、徐々に排出される一方、食事などから継続的に摂取しているため、その濃度は変化している。濃度の変化率は、「半減期」として評価されてきた。今回、ダイオキシン類の異性体ごとの濃度の変化率（半減期）の変化を確認することを目的とした。濃度の変化率（半減期）の変化は、濃度の対数の二階微分として評価できる。もっとも単純な二階微分を有する二次方程式に近似して、二階微分の係数を評価した。その結果、1,2,3,6,7,8-HxCDD は、二階微分は負であった。このことは、濃度は上昇から減少に変化しているか、半減期が短くなっていることを示唆する。

A．研究目的

これまで、平成 14 年度以降に油症検診の際にダイオキシン類濃度の計測をしている。我々は、測定されたダイオキシン類濃度データを用いて、ダイオキシン類の半減期に関する研究を行っており、平成 20 年度の研究では各患者の半減期が異なることを示した[1]。平成 21 年度の研究では半減期と症状の関係を明らかにし [2]、平成 23 年度の研究では即時的な影響と体内負荷量の変動を分離した[3]。平成 24 年度の研究では、ダイオキシン類の半減期の変化を求め、一般人より高濃度のダイオキシン類は、半減期が長くなる傾向にあるのに対して、一般人よりも濃度が低いダイオキシン類では、半減期が短くなる傾向にあることを示した[4]。

本研究では、ダイオキシン類の各異性体の半減期の変化を確認することを目的とした。

B．研究方法

B．1．対象患者

油症一斉検診を受診している患者のうち、3 期間（2002～2006、2007～2010、2011～2014）のそれぞれで、1 回以上ダイオキシン類を計測し、体重・身長を計測している患者を対象とした。表１に性と 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度別の分布を示す。

B．２．対象異性体

次の８種類のダイオキシン類異性体を対象とした。

2,3,7,8-TCDD
1,2,3,7,8-PeCDD
1,2,3,6,7,8-HxCDD
1,2,3,6,7,8-HxCDF
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF
3,3,4,4,5-PeCB(126)
3,3,4,4-TCB(77)
3,4,4,5-TCB(81)
3,3,4,4,5,5-HxCB(169)

各異性体が測定限界値以下ののべ回数を表２に示す。濃度が測定限界以下になった場合には、測定限界値とみなして計算を行った。対数をとるので、0 とすることができない。

B．３．解析手法

半減期は、濃度の対数の変化率の逆数であるため、半減期の変化は、濃度の対数の変化率の変化と考えることできる。つまり、濃度の対数に対する二階微分を評価することで、半減期の変化を評価することができる。二階微分が正である状況を図１に示す。二階微分が正である場合には、濃度の減少率が徐々に減少している。つまり、半減期が伸びている状況である。また、摂取量が増加し、濃度が減少から増加に転じた場合にも、二階微分は正となる。二階微分が負の状況を図２に示す。二階微分が負であるとは、濃度の減少率が増えている。つまり、半減期が短くなっている。または、濃度が増加から減少に転じていることが考えられる。一般人は、食事などからのダイオキシン類の摂取で濃度が上昇する。しかし、環境中のダイオキシン類濃度が減少しており、ある時点から濃度の減少していく。このような場合には、二階微分は負となる。

二階微分を有するもっとも単純な式（二次方程式＝放物線）に、各患者の濃度の対数を目的変数として係数を求めることで、その二階微分値を評価する。すなわち、半減期の変化を評価することができる。

$$log_2 C_{it} = \mathrm{c}_i + b_i t + a_i t^2$$

t：測定年度

回帰式の評価は、各係数が「０」とすべきか、つまり、その変数を使用する価値があるかの検定を実施している。二階微分の項が０であるかの検定のために、統計ツールの R では、統計量として T 値を求めている。つまり、T 検定を行っている。T 値の絶対値が、1.96 以下だと、P 値は５％を超える。係数は「０」が適切であると考える。絶対値が 1.96 を超える場合には、その係数が値を持つべきであるとみなす。T 値の符号は、係数の符号と一致する。この T 値を評価することで、2 階微分が価値を持つかと、その正負を判定した。油症特有の異性体である 2,3,4,7,8-PeCDF の濃度別のグラフを作成し、濃度別の状況を確認した。

C．研究結果

図３に各異性体の濃度別の 2 次の係数の T 値の分布を示す。横軸は、2,3,4,7,8-PeCDF の濃度による区分を示す。縦軸は二次の係数の T 値を示す。各折れ線は、各異性体を示す。多くの異性体の T 値は、2,3,4,7,8-PeCDF が低濃度（10-20 pg/g）の患者では負であり、高濃度（50-200 pg/g）の患者では正となる傾向がみられた。

1,2,3,6,7,8-HxCDF は、全濃度において、正の値となっていた。

1,2,3,6,7,8-HxCDD と OCDD は、全濃度において負となっていた。

D．考察

ダイオキシン類は、食事にも含まれており、継続的に摂取している。一般の人は、継続的な暴露によって、平衡状態に濃度の低い側から近づいていく。油症患者は、米ぬか油に含まれた 2,3,4,7,8-PeCDF によって、高濃度の暴露があった。このような場合には、平衡状態よりも高濃度となっており、高濃度の側から平衡状態に近づいていく。また、環境中のダイオキシン類の濃度は、ダイオキシン類の規制により、年々減少しており、平衡状態の濃度が減少している。

図４に 2,3,4,7,8-PeCDF の濃度変化を示す。2,3,4,7,8-PeCDF のような油症患者特有の異性体の場合には、二階微分の係数は、高濃度の患者では正となる。つまり、濃度の変化率は、徐々に緩やかになる。言い換えると半減期は長くなる。逆に、一般人の二階微分は負となる。つまり、濃度の増加から減少に変化しているか、半減期が短くなっている。低濃度で T 値が負となっており、高

濃度で正となっている他の多くの異性体も、油症患者特有に高濃度の特有の状況である考えられる。

図５に OCDD の濃度変化を示す。OCDD のように油症患者特有に濃度が低い異性体の場合には、一般人よりもさらに濃度が低い方から平衡状態に近づく。このため、一般人、油症患者ともに、二階微分は負である。

今回の結果において、3,3,4,4-TCB は、すべての濃度域で、2 次の係数は正であった。2,3,4,7,8-PeCDF とは異なり、低濃度の患者においても、正になっている。この異性体は、濃度が低く、検出限界に近く、安定的に計測結果が得られない。3,3,4,4-TCB は、表２にあるように 2/3 が検出限界の最低値であった。図６に示すように、検出限界近くの濃度で減少を続けた場合には、検出限界を下回った場合には、半減期が伸びているような測定結果となる。また、3,4,4,5-TCB は、測定限界以下の測定結果が多い。しかし、多すぎるために、解析結果として不安定になり、T 値は０に近かったものと考えられる。

1,2,3,6,7,8-HxCDD は、OCDD と同様に、二階微分は負の係数となっていた。しかし、この異性体は、OCDD とは異なり、油症患者特有に濃度が低いわけではない。つまり、濃度の低い側から近づいて行っているわけではない。一つの可能性として、環境中の濃度の減少が加速していることが考えられる。しかし、高濃度の患者にとって、環境からの摂取は、濃度の変化（半減期）への影響は小さいと考えられる。環境からの影響の可能性は少ない。もう一つの可能性としては、個人の排泄半減期が短くなっていることが考えられる。2,3,4,7,8-PeCDF と正負が逆であり、ダイオキシン類全体の傾向ではなく、異性体固有の状況であると考えられる。半減期が伸びるのは、老化が要因として発生することが考えられる。しかし、半減期が短くなることは考えにくい。今後、更に、研究を深める必要がある。

E. 参考文献

1) 今村知明、小池創一、松本伸哉、神奈川芳行、赤羽学：油症の各患者の血中 PeCDF 濃度の半減期のバリエーションに関する研究：食品を介したダイオキシン類等の人体への影響の把握とその治療法の開発等に関する研究：平成 20 年度総括・分担研究報告書：2009 年 3 月
2) 油症患者の血中 2,3,4,7,8-PeCDF の半減期と症状の関係に関する研究：食品を介したダイオキシン類等の人体への影響の把握とその治療法の開発等に関する研究：平成 21 年度総括・分担研究報告書
3) カネミ油症患者の症状と 2,3,4,7,8-PeCDF の半減期の関係に関する研究：食品を介したダイオキシン類等の人体への影響の把握とその治療法の開発等に関する研究：平成 23 年度総括・分担研究報告書
4) カネミ油症患者のダイオキシン類の体内負荷量変化率の変化に関する研究：平成 24 年度総括・分担研究報告書

F. 研究発表

1. 論文発表

Shinya Matsumoto, Manabu Akahane, Yoshiyuki Kanagawa, Jumboku Kajiwara, Chikage Mitoma, Hiroshi Uchi, Masutaka Furue and Tomoaki Imamura. Unexpectedly long half-lives of blood 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (PeCDF) levels in Yusho patients Environmental Health. Sep 17;14 (1):76.2015.

2. 学会発表

なし

G.　知的財産権の出願・登録状況

なし

表１　対象患者の性・濃度別の分布

2,3,4,7,8-PeCDF 濃度 (pg/g lipid)	男性	女性	計
10 以下	32	25	57
10～20	31	42	73
20～50	33	24	57
50～100	19	8	27
100～200	14	21	35
200 以上	9	36	45
計	138	156	294

表２　検出限界の延べ件数

	NULL 計測数値が確定できなかった個数	最小値 計測上の最小値となった個数
c2378TCDD	33	499
c12378PeCDD	1	9
c23478PeCDF	0	1
c123678HxCDD	0	2
c123678HxCDF	12	111
c1234678HpCDF	43	890
cOCDD	0	*
c33445PeCB	1	21
c3344TCB	68	1337
c3445TCB	68	1709
c334455HxCB	2	29

図１　２階微分が正の状況

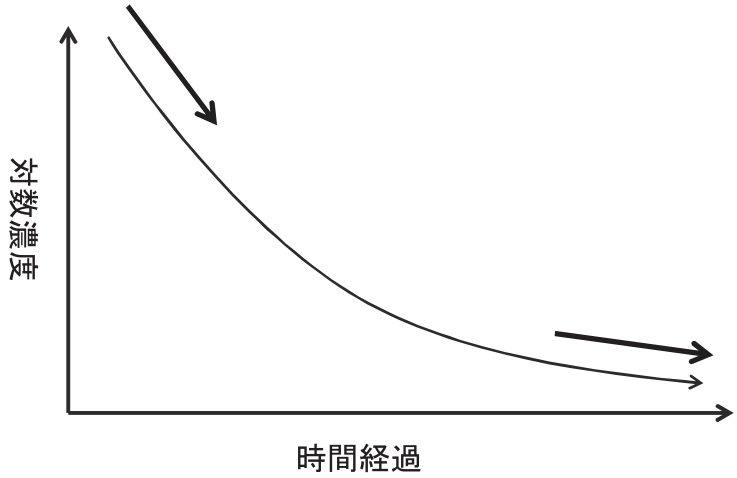


図２　２階微分が正の状況

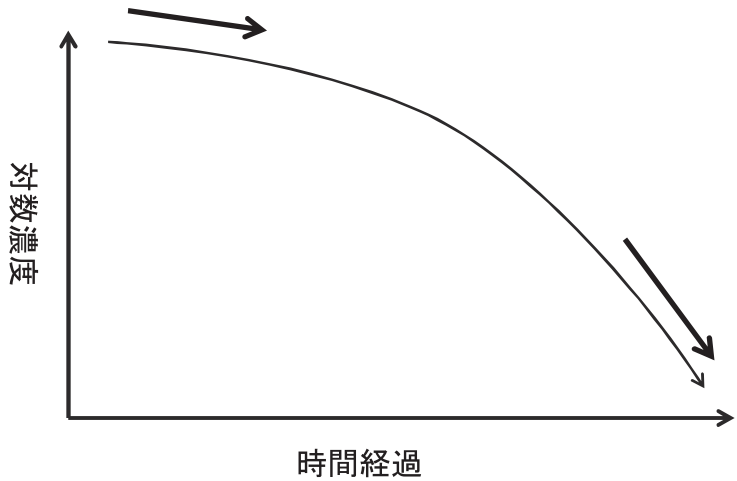


図３　２次の係数の T 値の分布

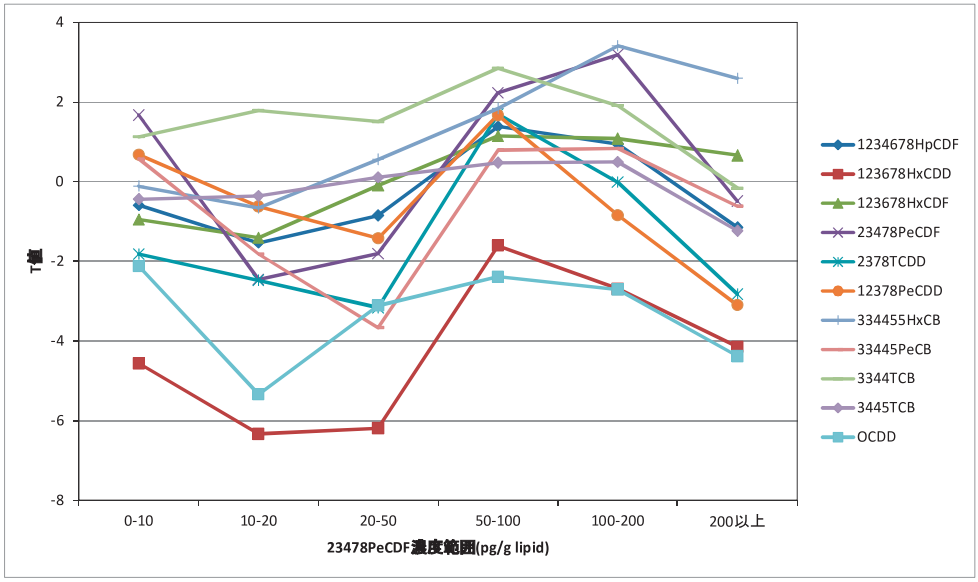


図４　2,3,4,7,8-PeCDF の濃度変化

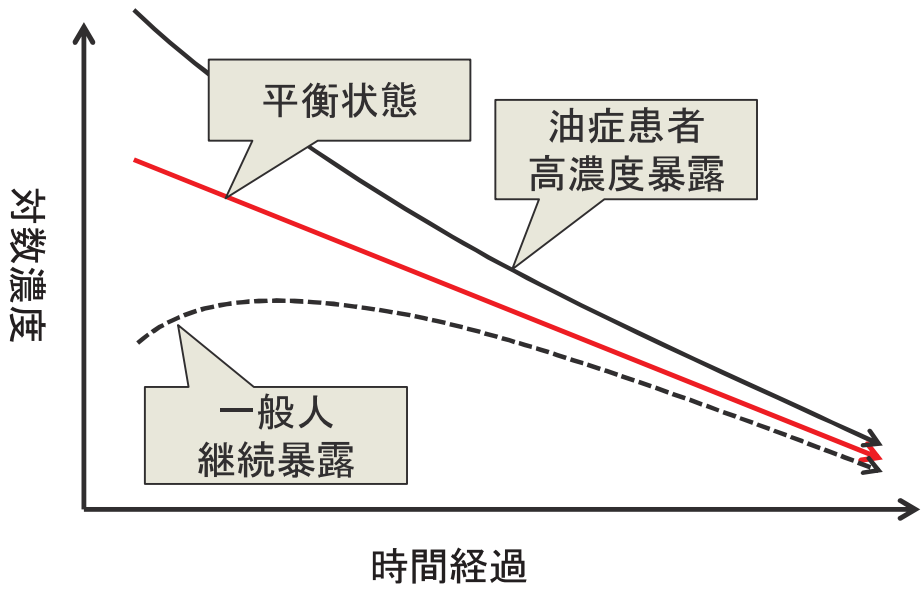


図５　OCDD の濃度変化

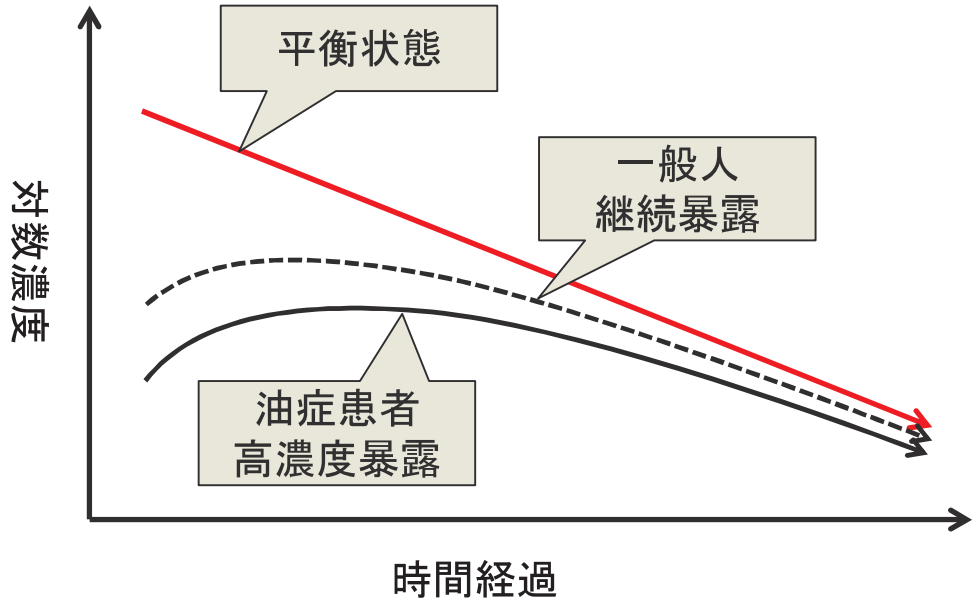
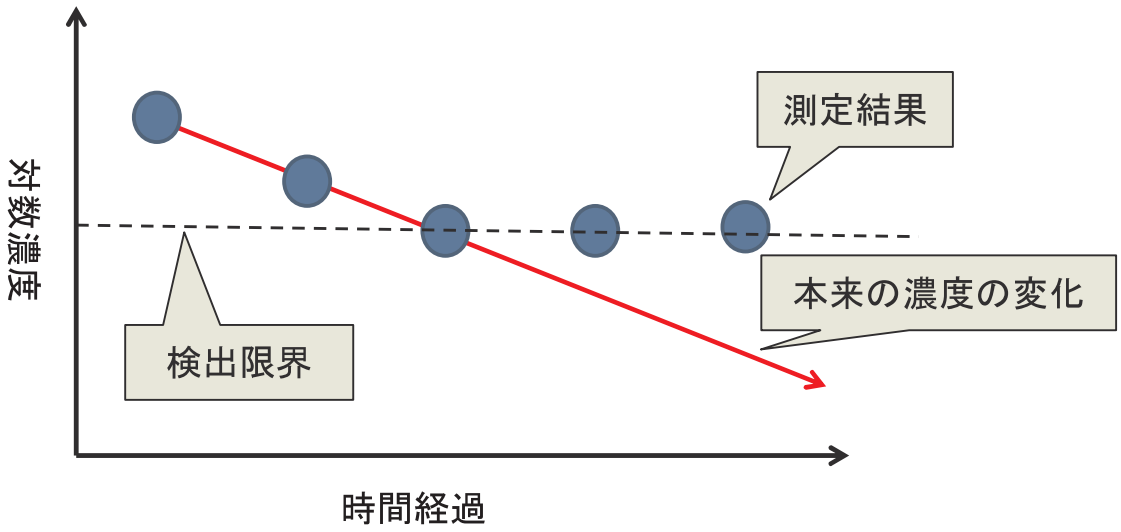


図６　検出限界近くのダイオキシン類濃度変化



分担研究報告書

Helicobacter pylori 除菌後の胃癌発生に対する activation-induced cytidine deaminase およびダイオキシンの関与

研究分担者　江崎　幹宏　九州大学大学院病態機能内科学　講師
研究協力者　前畠　裕司　九州大学大学院病態機能内科学　助教

研究要旨　胃癌の発生機序において遺伝子編集酵素群の一つである activation-induced cytidinedeaminase (AID)発現が関与することが示されている。胃癌発生の主要な病因としては *Helicobacter pylori*(*H. pylori*)が挙げられるが、食生活も胃癌発生に関与することは疫学的調査により示されており、ダイオキシンなどの環境ホルモンの関与も示唆される。我々の検討では、*H. pylori* 除菌後も胃癌発生が必ずしも低下しなかったことから、酸化ストレスによる DNA 損傷との関連が示唆される AID の発現を内視鏡治療により切除した胃癌の切除材料を用いて評価を開始した。現在、101 病変（*H. pylori* 陽性胃癌 84 病変、*H. pylori* 除菌後胃癌 17 病変）の AID 免疫組織化学染色を実施した。今後、症例をさらに追加した上で、AID 発現と組織学的変化との関連について検討していく予定である。

A．研究目的

胃癌の発生機序において遺伝子編集酵素群の一つである activation-induced cytidinedeaminase (AID)発現が関与することが示されている。胃癌発生の主要な病因としては *Helicobacter pylori*(*H. pylori*)が挙げられるが、食生活も胃癌発生に関与することは疫学的調査により示されており、ダイオキシンなどの環境ホルモンの関与も示唆される。我々は、早期胃癌に対して内視鏡治療を実施した症例において、*H. pylori* 除菌群と非除菌群の異時性胃癌出現の頻度を遡及的に検討した結果、*H. pylori* 除菌を行っても胃癌発生は必ずしも低下しないことを報告した。このことは、*H. pylori* 除菌後の胃癌発生リスクが除菌時点の慢性胃炎による組織学的変化の程度に規定される可能性だけでなく、酸化ストレスなど他の要因が異時性胃癌発生に影響する可能性も考えられる。そこで、酸化ストレスによる DNA 損傷との関連が示唆される AID の発現を内視鏡治療により切除した胃癌の切除材料を用いて評価することとした。

B．研究方法

早期胃癌に対して内視鏡治療が実施され、得られた切除材料を検討に用いた。切除材料の Hematoxylin & eosin 染色を行い、腫瘍部分に対しては組織学的悪性度を評価した。また、同時に切除された背景の胃粘膜については組織学的炎症性変化を評価した。

次に連続切片を用いて AID と p53 の免疫組織化学染色を行った。AID は細胞質の染色強度をもとに陰性、弱陽性、強陽性の 3 群に分類した。腫瘍組織における p53 染色性については、10%以上の陽性細胞を認めた場合に陽性として判定した。

これらの組織学的所見と免疫組織化学染色所見の関連を検討した。

C．研究結果

平成 27 年 12 月末の時点で、早期胃癌に

対して当科で内視鏡的治療を行った 101 病変（*H. pylori* 陽性胃癌 84 病変、*H. pylori* 除菌後胃癌 17 病変）に対して、Hematoxylin & eosin 染色、AID 染色、p53 染色を終了した。

組織学的炎症性変化は、*H. pylori* 感染を背景とした高分化型腺癌が大半を占めていることから、比較的高度の粘膜萎縮ならびに腸上皮化生を認める症例が多かった。AID 陽性細胞は腫瘍細胞のみならず背景の非腫瘍粘膜にも認められた。一方、p53 陽性細胞は腫瘍部分にのみ認められ、背景の非腫瘍粘膜では陽性細胞は認められなかった。

今後、症例数をさらに増やした上で、組織学的炎症性変化、AID、p53 の相関について評価を行う予定である。

D．考察

H. pylori は胃癌の主要な病因であり、その発生機序において遺伝子編集酵素群の一つである AID が関与することが報告されている。また、3 年間の前向き群間比較試験において、*H. pylori* 除菌群では非除菌群に比べて有意に異時性胃癌発生が抑制された[1]ことから、内視鏡治療後胃では*H. pylori*除菌が積極的に勧められることとなった。一方、遡及的検討ではあるもののより長期間経過観察しえた我々の検討では、早期胃癌に対する内視鏡治療後に*H. pylori*除菌を行ったとしてもその後の胃癌発生率は必ずしも低下しなかった[2]。したがって、*H. pylori* 除菌後の胃癌発生リスクが除菌時点の慢性胃炎による組織学的変化の程度に規定されるのか、あるいは、酸化ストレスなど他の要因が除菌後の異時性胃癌発生に影響するのかについて検討を加える必要があると考え、本研究を開始した。

H. pylori 陽性患者の胃粘膜における AID 発現と組織学的炎症性変化の関連を検討した報告では、AID 発現は単核球浸潤と腸上皮化生に有意な相関を認めたことが示されている[3]。さらに、*H. pylori* 除菌により AID 発現は低下するものの、*H. pylori* 未感染胃よりも高かったことが報告されている[3]。

現時点では症例集積ならびに組織学的炎症性変化の評価中であるため、AID、p53 との関連について検討はできていない。しかし、*H. pylori* 除菌後に異時性胃癌を発生した症例において、*H. pylori* 感染に伴う高度の組織学的炎症性変化を認めないにも関わらず高い AID 発現を認めた場合、*H. pylori* 除菌後の内視鏡生検で AID 染色を行うことにより、高リスク群を見出す指標となる可能性がある。また、これらの症例では異時性胃癌発生にダイオキシンをはじめとする酸化ストレスによる DNA 損傷が関与している可能性が示唆される。

（参考文献）

1. Fukase K, et al.: Lancet 372(9626):392-7, 2008
2. Maehata Y, et al.: Gastrointest Endosc 75(1):39-46, 2012
3. Nagata N, et al.: J Gastroenterol 49(3):427-35, 2014

E．結論

H. pylori 除菌後の異時性胃癌発生における酸化ストレスの関与を検討するために AID 発現の有無を評価中であり、今後の検討結果が待たれる。

F．健康危険情報

現時点ではない。

G．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

１．特許取得

なし。

２．実用新案登録

なし。

分担研究報告書

ダイオキシン類によるマウス肺障害における surfactant protein の発現に関する検討

研究分担者　中西　洋一　九州大学大学院医学研究院呼吸器内科学分野　教授
研究協力者　濵田　直樹　九州大学大学院医学研究院呼吸器内科学分野　助教

研究要旨　ダイオキシン類によって肺障害が引き起こされるメカニズムの解明を目的に、動物実験モデルの作成を目指している。ダイオキシン類をマウスに経気管的に投与すると気道分泌物増加を認めるモデルができつつあり、その肺組織では surfactant protein の発現亢進を認めている。

A．研究目的

油症発症から既に 47 年が経過したが、患者には慢性的な咳、痰等の呼吸器症状が未だ認められる。当科ではそのメカニズムを解明するために、動物実験モデルの作成を目指して研究を進めてきた。まずダイオキシン類をマウスに全身投与して肺組織の検討を行ったが、明らかな肺損傷を引き起こすことはできなかった。そこでマウスの肺に直接ダイオキシン類を投与して検討し、気道分泌物の増加を示すモデルができつつあるが、肺損傷の程度、再現性に課題があり、信頼度の高い動物実験モデルの確立を目的とした。

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、SP-B、SP-C、SP-D からなる。なかでも 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持ち[1)2)]、注目されている。実際の臨床においても、血中の SP-A、SP-D 値は間質性肺炎・肺線維症の活動性のマーカーとして用いられている[3) 4)]。以前我々は、油症患者血中の SP-A、SP-D の濃度を測定し、油症患者の呼吸器症状や、血中ダイオキシン類の濃度との関連を統計学的に解析し、SP-D 濃度と咳嗽、喀痰といった症状との間、また SP-A 濃度と一部のダイオキシン類濃度との間に、有意な関連が認められたことを報告した[5)]。surfactant protein がダイオキシン類による肺傷害において果たす役割に注目し解析した。

B．研究方法

マウスに塩酸ケタミン、塩酸キシララジンにて全身麻酔をかけ、経気管的に benzo[a]pyrene (BaP)を投与し、投与 4 日後に肺組織を回収し解析した。

具体的には、C57BL/6 マウス、雌　8-10 週齢に、塩酸ケタミン 80 mg/kg＋塩酸キシラジン 10 mg/kg を腹腔内投与して、自発呼吸が持続する程度に全身麻酔をかけた。その後、マウスを仰臥位に固定して、頸部を小切開し、気管を露出させた。トリカプリリンで溶解した BaP、1 匹あたり 500μg(50μl)を、24G 針にて経気管的に投与した。コントロール（対照）群にはトリカプリリンを 50μl 投与した。投与 4 日後に肺組織を取り出して、HE 染色、Alcian Blue-PAS (AB-PAS)染色にて組織学的に評価した。また SP-A, SP-C, SP-D について免疫組織学的に検討した。また取り出した肺をホモジネートしてウェスタンブロット法により SP-A, SP-C, SP-D について解析した。

（倫理面への配慮）
九州大学動物実験実施規則に従って実験を行った。

C．研究結果

Bap 投与群ではコントロール群と比較して、細気管支への炎症細胞の浸潤と細気管支壁の肥厚が認められ、やや太い気管支から細気管支の気道上皮には AB-PAS 陽性細胞の増加を認めた。また、免疫組織学的には、BaP 投与群ではコントロール群と比較して、SP-D は細気管支上皮細胞やⅡ型肺胞上皮細胞に高発現を認め、SP-A は細気管支上皮細胞で発現の亢進が認められた。SP-は BaP 投与群では、Ⅱ型肺胞上皮細胞における発現の亢進が認められた。肺組織のウェスタンブロット解析では SP-A, SP-D, SP-C の発現に一定の所見を得ることができなかった。

D．考察

油症患者の主な呼吸器症状は慢性気管支炎様の咳嗽や喀痰であり、気道分泌物の増加に由来すると考えられている。マウスに BaP を経気管的に投与することで、AB-PAS 染色陽性の気道上皮細胞の増加を認め、ムチン類の増加、すなわち気道分泌物の増加を表すモデルを作成したが、個体間でのばらつきが大きいのが課題であった。この理由として、トリカプリリンで溶解した BaP は粘度が高く、マウスの気道に投与する際、または投与した後に容易に窒息するため、手技的に難度が高いことが原因と考えられる。そのため、まず複数の溶媒に変更して検討したが上手くいかなかった。また投与時期、投与量、投与期間などの条件を変更して様々な検討を行い、現時点では、麻酔薬を呼吸抑制が少ない薬剤に変更し、投与経路を目視で確認しやすい経気管投与法にすることが有効であったと考えている。今後も更に再現性を高めるための検討を行っていく必要がある。

また、油症患者の血中 SP-A, SP-D 濃度と、油症患者の呼吸器症状や、ダイオキシン類の濃度との統計学的な有意な関連があることから[5]、ダイオキシン類による肺損傷おいて surfactant protein が果たす役割に着目して、マウスモデルにおいて解析を行い、上記の如く BaP 投与群において肺組織中の surfactant protein 発現の亢進が認められた。しかしウェスタンブロット法による解析では現時点では有意な結果が出ておらず、今後も解析を進めていく予定である。また気管支肺胞洗浄液中の surfactant protein 値についても解析、検討したいと考えている。

近年、surfactant protein と呼吸器疾患との関連が注目されており、喫煙者や慢性閉塞性肺疾患患者では、血中や喀痰中の SP-A が有意に上昇していたという報告や[6]、近年の慢性閉塞性肺疾患大規模コホート研究にて血中 SP-D 値の高い群は肺機能の低下が大きかったという報告がある[8]。喫煙による肺障害の一部はタバコ燃焼によるダイオキシン類が関与している可能性があり、油症患者における肺障害との同一性が認められる可能性も考慮しつつ、今後も検討を進めていきたいと考えている。

E．結論

マウスに BaP を経気管的に投与することによって気道分泌物が増加するマウスモデルを作成し、そのマウス肺組織においては surfactant protein の発現が亢進しており、病態への関与が考えられた。

F．研究発表

1）濵田直樹，徳永章二、横山哲也，鈴木邦裕,緒方彩子,坪内和哉,有村雅子,中西洋一．　油症患者における肺サーファクタントプロテインに関する検討.第 55 回日本呼吸器学会学術講演会　平成 27 年 4 月 17-19 日

G．知的財産権の出願・登録状況

なし

H. 参考文献

1) Mason RJ, *et al*. Surfactant protein A and Sufactant protein D in health and disease. *Am J Physiol* 1998; 275: L1-L13.
2) Kishore U, *et al*. Surfactant proteins SP-A and SP-D: structure, function and receptors. *Mol Immunol* 2006; 43: 1293-1315.
3) Vestbo J, *et al*. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE). *Eur Respir J* 2008; 31: 869-873.
4) Lomas DA, *et al*. Serum surfactant protein is steroid sensitive and associated with exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2009; 34: 95-102.
5) 中西洋一 他. 食品を介したダイオキシン類等の人体への影響の把握とその治療法の開発等に関する研究 平成 25 年度総括・分担報告書: 81-86.
6) Nomori A, *et al*. Serum surfactant protein A levels in healthy indivisuals are increased in smokers. *Lung* 1998; 176: 355-361.
7) Mazur W, *et al*. Elevation of surfactant protein A in plasma and sputum in cigarette smokers. *Eur Repir J* 2011; 38: 277-284.
8) Coxson HO, *et al*. The presence and progression of emphysema in COPD as determined by CT scanning and biomarker expression: a prospective analysis from the ECLIPSE study. *Lancet Respir Med*. 2013; 1(2):129-36.
9) Wong PS, *et al*. Arylhydrocarbon receptor activation in NCI-H441 cells and C57BL/6 mice: possible mechanisms for lung dysfunction. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2010; 42(2): 210-7.

分 担 研 究 報 告 書

2,3,3',4,4',5-六塩素化ビフェニル(PCB156)の動物肝ミクロゾームによるin vitro代謝

研究分担者　古賀 信幸　　中村学園大学栄養科学部 教授
研究協力者　太田 千穂　　中村学園大学栄養科学部 講師

PCB156 は、PCB153、PCB180 および PCB138 とともに高蓄積性であり、特に、油症患者の血中では、健常者の 3.9 倍の高濃度で存在することが報告されている。本研究では、PCB156 が代謝されるか否かについて、ラットおよびモルモット肝ミクロゾーム(Ms)を用いて調べた。その結果、両動物の未処理 Ms、PB 前処理 Ms および MC 前処理 Ms のいずれでも、37℃、60 min のインキュベーションでは、代謝物は全く生成されなかった。この結果は、PCB156 がヒト組織中において高濃度で検出されるという事実をよく支持している。

A. 研究目的

2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl (PCB153)、2,2',3,4,4',5,5'-heptachlo-robiphenyl (PCB180)および2,2',3,4,4',5'-hexachlorobiphenyl (PCB138)は、ヒト血液中や肝臓中に高濃度検出されるPCB異性体としてよく知られている[1-3]。このような高蓄積性PCB異性体は、いずれも共通して、2,4,5-三塩素置換ベンゼンあるいは2,3,4,5-四塩素置換ベンゼンを有している。戸高ら[4]は油症発生から37年後の油症患者血液中のPCB異性体を調べ、その結果、油症患者および健常者のいずれも、上記のPCB異性体が最も多いこと、しかも油症患者で健常者の1.6～2.2倍多いことを報告した。

一方、PCB156は、PCBの中で最強の毒性を有するcoplanar PCBである3,4,5,3',4'-五塩素化ビフェニル(PCB126)の2位にさらに塩素置換された構造を有しているが、PCB126と同様に、強い肝薬物代謝酵素の誘導能を有することが報告されている[5]。ただし、WHOによる毒性評価係数(TEF)をみると、PCB126が0.1であるのに対し、PCB156は1998年に0.0005、2005年の再評価では0.00003となった[6]。ところで、前述の戸高らの報告[4]によると、PCB156は油症患者でPCBのうち7番目に多く、しかも健常者の3.9倍以上の高濃度であった。これらの結果は、PCB156が油症患者でより多く摂取され、代謝されずに蓄積していること、さらにPCB156が油症患者における毒性発現に少なからず寄与していることを示唆している。そこで、本研究ではラットおよびモルモット肝ミクロゾーム(Ms)を用いて、PCB156が代謝されるか否かを調べた。また、代謝に関与するチトクロムP450 (CYP) 分子種を明らかにするため、代表的なCYP誘導剤のphenobarbital (PB)あるいは3-methylcholanthrene (MC)で前処理した動物の肝Msでも同様に検討した。

B. 研究方法

① PCB156 の合成：3,4-Dichloroaniline および 1,2,3,4-tetrachlorobenzene を tetrachloroethylene に溶解し、isopentyl nitrite を添加後、100℃で 24 時間反応させた。反応液を chloroform で抽出後、アルミナカラムおよびシリカゲルカラムに通し、次に分取用 HPLC にかけ、PCB156 のピーク（保持時間 39.4 min）を分取した。この画分を濃縮したところ、白色結晶が得られた。GC-MS の結果、分子量 358 であり、6 つの塩素原子を有することを確認した。収量は 40mg（収率 0.4%）で、純度は 99.3%であった。以下、

これを用いて、代謝研究を行った。② 動物肝 Ms の調製：Wistar 系雄性ラット（体重約 200g）および Hartley 系モルモット（体重約 300g）を用いた。動物肝 Ms は、未処理、phenobarbital (PB) および 3-methylcholanthrene (MC) 前処理のラットとモルモットから調製した。PB および MC はそれぞれ 80 および 20 mg/kg/day の用量で 3 日間腹腔内投与した。最終投与後翌日に屠殺し、直ちに肝を摘出した。さらに、常法により、肝 Ms を調製した。③ 代謝物の定量：各動物肝 Ms を 40 μM PCB156、NADPH 生成系、100 mM HEPES 緩衝液(pH 7.4)および $MgCl_2$ とともに、好気的に 37℃で 1 時間インキュベートした後、chloroform-methanol (2:1, v/v)および *n*-hexane で抽出し、さらに diazomethane でメチル化後、GC-ECD および GC-MS に供した。PCB156 代謝物の定量は PCB156 の検量線を用いて行うつもりであった。

（倫理面への配慮）

「中村学園大学における動物実験のための指針」に従い、ラットの屠殺に際しては、苦痛をできるだけ軽減するため、エーテル麻酔後後頭部を強打して気絶させ、頸動脈からの脱血により死亡させた。

C. 研究結果

まず、ラット肝MsによるPCB156の代謝を調べた。Fig. 1に、GC-ECDによる結果を示した。未変化体のPCB156は、保持時間15.1minに検出されたが、未処理Ms、PB前処理MsおよびMC前処理Msのいずれでも、PCB156以外に、代謝物ピークは全く検出されなかった(Fig. 1)。一方、モルモットの場合にも、未処理Ms、PB前処理MsおよびMC前処理Msのいずれでも全く代謝物ピークは見られなかった（未掲載）。

D. 考察

当研究室では PCB126 のラットにおける in vivo 代謝を調べ、糞中から 4'位の塩素が 5'位に NIH 転位した 4'-OH 体を極微量ではあるが検出に成功した[7]。もし、PCB156 の代謝物が生成されるのであれば、PCB126 と同様に、4'位の塩素が 5'位に NIH 転位した 4'-OH 体が考えられる(Fig. 2)。今回、PCB156 はラットおよびモルモット肝 Ms を用いた in vitro 系（Incubation time, 60 min）による検討では代謝物が全く生成されなかった。この結果から、動物組織に高濃度で残留する PCB は、難代謝性であるという事実をよく支持した。

E. 結論

PCB156は、ラットとモルモット肝Msを用いたin vitro系では全く代謝されないことが明らかになった。

F. 研究発表

1．論文発表

1. 太田千穂, 原口浩一, 加藤善久, 遠藤哲也, 木村　治, 古賀信幸, 2,2',3,4,4',5,5'-七塩素化ビフェニル(CB180)の動物肝ミクロゾームによる代謝. 福岡医誌, **106**(5), 176-183 (2015).
2. 太田千穂, 緒方　瞳, 山本健太, 原口浩一, 加藤善久, 遠藤哲也, 古賀信幸, ラット肝ミクロゾームによる Luteolin tetramethyl-ether の代謝. 中村学園研究紀要, in press (2016).

2．学会発表

1. C. Ohta, Y. Kato, K. Haraguchi, T. Endo, N. Koga, In vitro metabolism of nobiletin in the small intestine and kidney of rats and guinea pigs. p262 (2015). 12th Asian Congress of Nutrition（パシフィコ横浜、横浜市）平成 27 年 5 月 14～17 日
2. K. Yamamoto, C. Ohta, H. Ogata, T. Endo, O. Kimura, Y. Kato, K. Haraguchi, N. Koga, In vitro metabolism of kaempferol tetramethyl

ether by rat liver microsomes. p261 (2015). 12th Asian Congress of Nutrition（パシフィコ横浜、横浜市）平成 27 年 5 月 14～17 日

3. 太田千穂、西村恵理、原口浩一、遠藤哲也、加藤善久、山本健太、古賀信幸、海洋生物由来臭素化合物のヒト肝酵素による代謝. フォーラム 2015：衛生薬学・環境トキシコロジー（神戸学院大学、神戸市）平成 27 年 9 月 17, 18 日

4. 山本健太, 太田千穂, 加藤善久, 原口浩一, 遠藤哲也, 古賀信幸, 黒ショウガ成分 3,5,7, 4'-Tetramethoxyflavone の動物肝ミクロゾームおよびヒトチトクロム P450 による代謝. 日本栄養・食糧学会九州・沖縄支部合同大会（沖縄県市町村自治会館, 那覇市）平成 27 年 10 月 30, 31 日

5. 高木雅恵, 森山綾香, 藤井由希子, 原口浩一, 太田千穂, 古賀信幸, 加藤善久, 木村 治, 遠藤哲也, 海藻食品に由来するヒト血液および尿中 6-OH-BDE47 の抱合体. 日本薬学会第 136 年会（パシフィコ横浜、横浜市）平成 28 年 3 月 26～29 日

6. 木村　治, 藤井由希子, 原口浩一, 太田千穂, 古賀信幸, 加藤善久, 遠藤哲也, Caco-2 細胞におけるアリストロキア酸 I の膜透過に及ぼすケルセチンの影響. 日本薬学会第 136 年会（パシフィコ横浜、横浜市）平成 28 年 3 月 26～29 日

7. 木下真璃伽, 久我歩佳, 藤井由希子, 加藤善久, 木村　治, 遠藤哲也, 太田千穂, 古賀信幸, 原口浩一, 大型海洋ほ乳類を用いた有機フッ素化合物の肝臓蓄積実態の解明. 日本薬学会第 136 年会（パシフィコ横浜、横浜市）平成 28 年 3 月 26～29 日

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

H. 参考文献

1) A. Sjödin, L. Hagmar, E. Klasson-Wehler, J. Björk and Å. Bergman, Environ. Health Perspect., **108**(11), 1035-1041 (2000).

2) D. M. Guvenius, P. Hassanzadeh, Å. Bergman and K. Norèn, Environ. Toxicol. Chem., **21**, 2264-2269 (2002).

3) 古賀信幸，太田千穂，油症研究Ⅱ（古江増隆，赤峰昭文，佐藤伸一，山田英之，吉村健清　編）九州大学出版会，pp. 200-218 (2010).

4) T. Todaka, T. Hori, D. Yasutake, H. Yoshitomi, H. Hirakawa, D. Onozuka, J. Kajiwara, T. Iida, T. Yoshimura, M. Furue, Fukuoka Igaku Zasshi., **100**(5), 156-165 (2009).

5) A. Parkinson, S. H. Safe, L. W. Robertson, P. E. Thomas, D. E. Ryan, L. M. Reik and W. Levin, J. Biol. Chem., **258**(9), 5967-5976 (1983).

6) M. Van den Berg, *et al.*, Toxicol Sci., **93**(2), 223-241 (2006).

7) N. Koga, M. Beppu and H. Yoshimura, J. Pharmacobio-Dyn., **13**, 497-506 (1990).

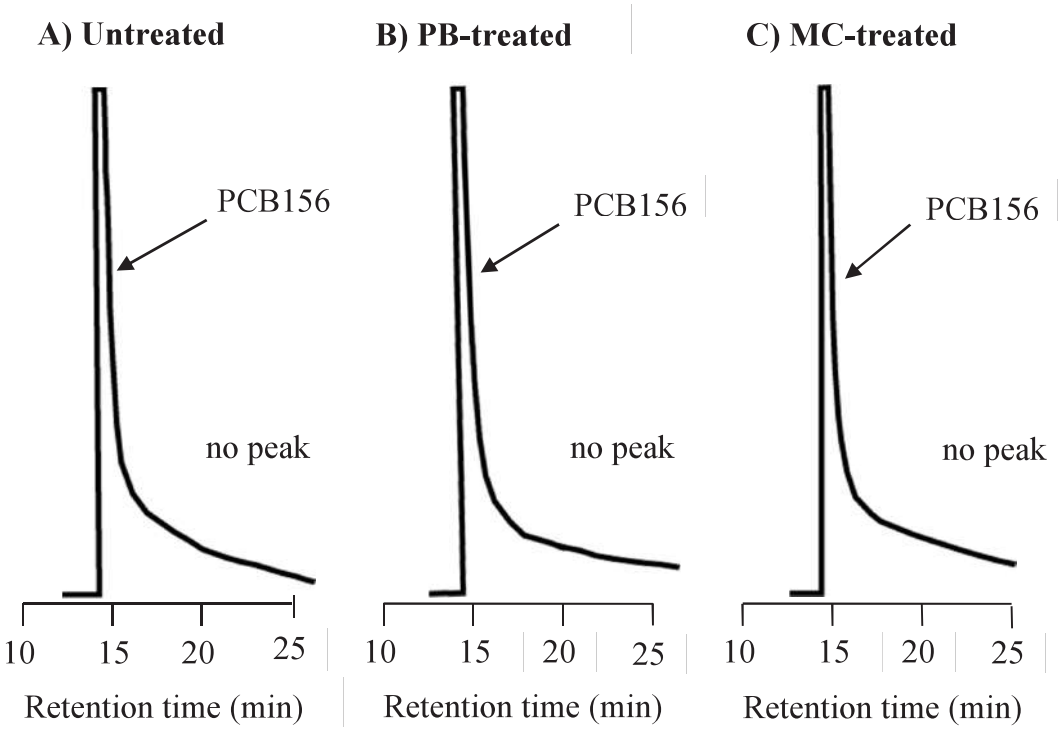


Fig. 1　ラット肝ミクロゾームによる PCB156 の代謝

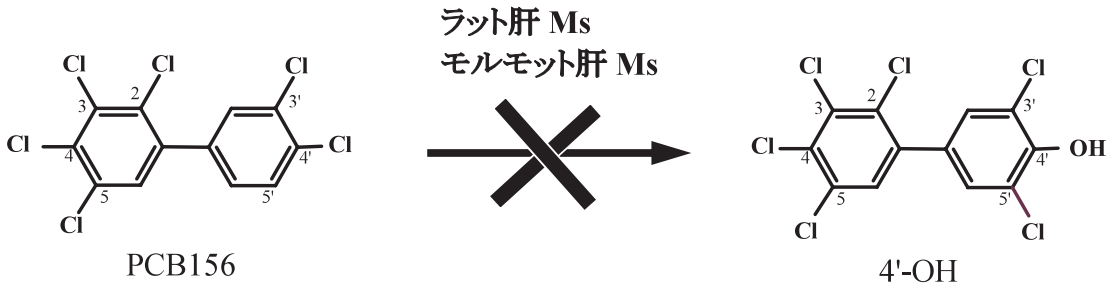


Fig. 2　PCB156 の予想代謝経路

分担研究報告書

2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin による胎児脳下垂体ホルモンへの影響とその機構解析：aryl hydrocarbon receptor 欠損ラットを用いた検討

研究分担者　山田　英之　九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学分野　教授
研究協力者　石井　祐次　九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学分野　准教授
研究協力者　武田　知起　九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学分野　助教

研究要旨　当教室ではこれまでに、妊娠ラットへのダイオキシン曝露による性未成熟等の出生児発育障害の一端が、胎児脳下垂体の luteinizing hormone (LH) および growth hormone (GH) の発現低下に起因することを明らかにしている。本年度の研究では、ダイオキシンの毒性発現に重要である aryl hydrocarbon receptor (AhR) の遺伝子欠損ラットを用いて、上記の胎児脳下垂体ホルモンの低下とそれに付随する発育障害に対する AhR の寄与を母体と胎児の遺伝子型の両面から検討した。ヘテロ欠損型の妊娠ラットに 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) を処理し、同腹に混在する異なる遺伝子型の胎児それぞれについて TCDD の影響を比較した。その結果、野生型胎児においては TCDD により脳下垂体 LH および GH レベルは低下したが、欠損型胎児では影響は認められなかった。さらに、胎児精巣の性ホルモン合成系タンパク質の発現に対する TCDD の影響も AhR 欠損によって消失した。これらの胎児期への影響と合致して、成長後の雄児の交尾行動および雌児のサッカリン嗜好性は TCDD 曝露母体より出生した野生型の児において障害されたが、AhR 欠損児では TCDD による影響は認められなかった。さらに、低体重や低体長も AhR 欠損によって消失した。続いて、母体側の AhR の寄与を検討するため、野生型あるいは欠損型母体に TCDD を処理し影響を比較した。その結果、野生型母体への TCDD 曝露によって生じる雄胎児の GH mRNA 減少は、欠損型母体への同処理では低下傾向に止まった。以上の結果から、1) TCDD は胎児自身の AhR を介して胎児 LH/GH 合成を低下させ、成長後に性未成熟等の発育障害を惹起すること、ならびに 2) 雄胎児の GH 発現抑制には母体の AhR も寄与することが明らかになった。

A．研究目的

妊娠期のダイオキシン曝露による性未成熟等の出生児発育障害は、低用量で発現し、影響が長期間持続するため問題である (1)。当教室では、最強毒性ダイオキシンである 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD; 1 μg/kg、経口) の妊娠ラットへの曝露により、出生前後の限定された時期に脳下垂体 luteinizing hormone (LH) が低下し、これを起点として成長後の性未成熟が固着することを明らかにしている (2, 3)。更に、TCDD は別の脳下垂体ホルモンである growth hormone (GH) の発現も胎児期に減少させ、これと付随して低体重や低体長が生じることも見出している (4, 5)。多くのダイオキシン毒性発現には、aryl hydrocarbon receptor (AhR) 活性化が重要であるが (6)、出生児発育障害に対して AhR が寄与するか否かは不明である。そこで本年度の研究では、上記の胎児 LH/GH 低下に基づく障害性に対して AhR が寄与するか否かを、AhR 遺伝子欠損ラットを用いて検討した。本研究ではまず、児自身の AhR の重要性を明らかにす

るため、ヘテロ欠損型 (Het) の妊娠ラットに TCDD を処理したのち、同腹内に混在する野生型 (WT) 胎児、Het 胎児、ならびにホモ欠損型 (KO) 胎児の 3 者間で、TCDD による影響の違いを比較した。さらに、母体自身の AhR が寄与する可能性を検討するため、WT 母体および KO 母体への TCDD 曝露が胎児 LH/GH 発現に及ぼす影響も比較した。

B．研究方法

1. 動物実験

AhR-KO ラットは、XTN^{TM} TAL nuclease ベクターを用いて作出した (平成 26 年度分担研究報告書)。遺伝子型の判別は、出生児の尾あるいは耳小片よりゲノム DNA を抽出し、AhR 遺伝子をコードするプライマーを用いた PCR によって行った。

1-1. 児の AhR 遺伝子型間での比較

雌雄の AhR-Het ラットを一晩交配し、翌朝膣内に精子が確認された場合、その日を妊娠 0 日目とした。得られた AhR-Het 妊娠ラットの妊娠 15 日目に、TCDD (1 μg/kg/2 mL コーン油) を単回経口投与した。対照群には、コーン油のみを投与した。妊娠 20 日目の胎児より組織および血液を採取した。一部の実験では、出生後の成熟に対する影響を調べるため、TCDD 処理後の母ラットを自然に出産させたのち、生後 21 日目において離乳させた。遺伝子型を判別したのち、継続飼育を行った。7 週齢時に、体重、体長、肛門生殖突起間距離 (AGD) ならびに尿道膣間距離 (UVD) を測定したのち、以降の行動試験に供した。

1-2. 母体の AhR 遺伝子型間での比較

本解析では、児の AhR 遺伝子型の影響を排除するため、全ての児が AhR-Het となるように妊娠ラットを作成した。すなわち、WT 雌 x AhR-KO 雄あるいは AhR-KO 雌 x WT 雄の組み合わせでの交配によって WT および KO の妊娠ラットを得た。それぞれ妊娠 15 日目に TCDD (1 μg/kg/2 mL コーン油) あるいはコーン油を単回経口投与したのち、妊娠 20 日目の胎児より脳下垂体を採取した。

2. リアルタイム RT-PCR 法

組織より total RNA を抽出したのち、PrimeScript RT reagent kit with gDNA Eraser (タカラバイオ社) を用いて cDNA を合成した (7)。これを鋳型とし、Fast SYBR Green Master Mix (Life Technologies 社) を用いて目的タンパク質の mRNA 発現変動を解析した。解析は、ターゲット mRNA の threshold cycle (Ct) 値を β-actin mRNA の Ct 値で補正した。

3. Enzyme immunoassay (EIA)

胎児血清 LH および GH 濃度は、市販のキットを用いて、添付説明書に従って測定した。血清は、LH については添付の希釈用溶液にて 2 倍希釈、GH は 5 倍希釈したのちに測定に用いた。

4. 交尾行動試験

既報 (3) に従って、出生雄児の 10 および 11 週齢時に雄特異的交尾行動試験を行った。指標には生殖器挿入を用い、30 分間における実施回数を計測した。

5. サッカリン嗜好性試験

既報 (3) に従って、出生雌児の 8 週齢時に実施した。0.01% のサッカリンナトリウム溶液および水を満たした 2 本の給水瓶を用意し、自由に摂取させた。一日あたりの飲水量を給水瓶の重量変化として測定し、全飲水量に対するサッカリン溶液の飲水量を嗜好性として算出した。

(倫理面への配慮)

本研究における動物実験は、「九州大学動物実験規則」第 12 条第 4 号に基づき、動物実験委員会による実験計画の承認のもとに、動物の苦痛を可能な限り軽減して実施した。動物実験承認番号：A26-151-0~3。遺伝子組換え実験は、「九州大学遺伝子組換え実験安全管理規則」第 10 条第 2 項の規定に基づき、委員会の承認を得て行っ

た (承認番号: 26-4)。

C. 研究結果

AhR-Het 妊娠ラットへの TCDD 曝露によって、これまでの成果と同様に WT 雄胎児では脳下垂体の LHβ mRNA ならびに血中 LH レベルが減少した (Fig. 1A and B)。しかし、Het 胎児では減少傾向に止まり、KO 胎児においては影響が完全に消失した (Fig. 1A and B)。これと符合して、LH の下流で働く精巣の性ホルモン合成の律速タンパク質である steroidogenic acute-regulatory protein (StAR) の mRNA 発現も、WT 胎児のみで TCDD によって低下した (Fig. 1C)。さらに、TCDD は WT 胎児において脳下垂体 GH mRNA および血中 GH 濃度を減少させたが、同様の現象は KO 胎児では認められなかった (Fig. 2)。ただ、LHβ/StAR と異なり、TCDD による血中 GH 濃度の低下は、Het 胎児でも有意差が検出された (Fig. 2B)。続いて、成長後の雄児の成熟に対する AhR の寄与を検討した。性成熟に対する影響を検討した結果、雄特異的交尾行動である生殖器挿入の回数は WT の出生雄児では減少したが、KO の出生雄児においては全く減少せず (Fig. 3A)、胎児期の LH 低下と合致した結果が得られた。形態的な性成熟の指標である AGD は、本条件においては TCDD による影響は観察されなかった (Fig. 3B)。一方、WT の出生雄児では、胎児期の TCDD 曝露によって体重および体長の減少ないし減少傾向も認められた (Fig. 3C and D)。

同腹胎児間での LH/GH 発現への影響について、雌胎児も同様に解析した。その結果、WT では TCDD 依存的な脳下垂体 LHβ ならびに GH の mRNA 発現低下が認められたが、KO においてはこれらの影響は消失した (Fig. 4)。GH mRNA については、雌胎児では Het においても WT と同様に低下した (Fig. 4B)。さらに、胎児期の LH 低下と符合して、成長後の雌特異的行動形質であるサッカリン嗜好性は WT 出生児のみで低下した (Fig. 5A)。また、形態的な性成熟の指標である UVD ならびに AGD は、WT および Het 出生雌児において短縮ないしその傾向を示した (Fig. 5B and C)。体重・体長も、TCDD 曝露母より出生した WT 児のみで減少した (Fig. 5D and E)。

次に、母体の AhR 遺伝子型の寄与を検討するため、WT および KO 母ラットに TCDD を処理したのち、胎児脳下垂体 LHβ ならびに GH の発現水準に対する影響を比較した。その結果、胎児脳下垂体の LHβ mRNA に関しては、母体の AhR 遺伝子型の違いに関わらず TCDD による有意な影響は生じなかった (Fig. 6)。一方、GH mRNA に関しては、雄胎児では WT 母への曝露によってのみ有意な低下が観察され、KO 母への曝露では低下傾向に止まった (Fig. 6)。一方、雌胎児においては母体の AhR の有無に関わらず、TCDD による GH mRNA の減少はほぼ同様に生起した (Fig. 6)。

D. 考察

本研究では、AhR-Het 母ラットの同腹内に混在する WT、Het および KO 児の 3 者間でダイオキシンによる LH/GH 低下を起点とする次世代障害に対する AhR 活性化の寄与を検討した。次世代への影響を論じる上では様々な要因を考慮する必要があるが、今回の検討においては、母親の遺伝子型ならびに胎児移行性は少なくとも配慮すべきであると思われる。例えば、トリプトファン水解酵素-2 の KO 母の出生児 (KO 型) と Het 母の出生児 (KO 型) では、同じ KO 児であっても生存率等の発育に明確な違いが生じる (8)。Cytochrome P450 1a2-KO 妊娠マウスへのダイオキシン曝露は、WT 妊娠マウスへの同処理よりも胎児移行性が高いと言う

(9)。今回の検討ではこれらの問題点を念頭に置き、同腹胎児間での比較を行うことによって、母の遺伝子型の違いに起因する効果を排除し、児の AhR 遺伝子型に由来する現象の把握に努めた。検討の結果、雌雄共に WT 胎児で生じる TCDD 依存的な LH および GH 低下は、KO 胎児では全く認められなかった。さらに、胎児精巣の StAR の発現低下のみならず、成長後の交尾行動障害／サッカリン嗜好性低下ならびに低体重等の種々の出生後の成熟抑制も AhR 欠損によって消失した。以上の結果から、TCDD は胎児の AhR 活性化を通して LH/GH の発現を減少させ、出生後の発育を障害することが明らかになった。

本研究では、WT および KO それぞれの妊娠ラットの胎児を用いて TCDD 依存的な LH/GH 低下に対する母体 AhR の寄与も検討した。この検討では、いずれの母体においても TCDD による胎児 LHβ の低下は認められなかったが、これは解析した胎児が必然的に Het 遺伝子型であったことが原因と思われる。逆に言えば、母親の AhR に関わらず、胎児の遺伝子型が WT から Het に変わるだけで影響が消失する事実より、TCDD が胎児 LHβ の発現に及ぼす影響は胎児 AhR の発現・機能への依存度が極めて大きいと考えられる。一方、GH mRNA への影響はこれとは異なっており、WT 母への TCDD 曝露により、雌雄胎児の GH mRNA の発現は減少したが、Het および KO 母の雄胎児では減少傾向に止まった。このことから、TCDD による雄胎児の GH 低下には母体の AhR 活性化も一定の寄与を果たすことが示唆された。我々は最近、TCDD が母体と共に雄胎児のコルチコステロンレベルを減少させ、これが GH 低下に寄与することを見出している(4)。本検討結果はこれをよく支持しており、TCDD は母体の AhR 活性化を通してコルチコステロンを低下させ、雄胎児のみで GH 低下に寄与するとの機構が推定される。母体のコルチコステロン低下が AhR 依存的に生起するか否かは、今後の課題である。

E. 結論

TCDD 依存的な胎児脳下垂体 LH 減少を起点とする性未成熟は、胎児の AhR 活性化に基づいて生起することが明らかになった。胎児 GH 抑制にも胎児 AhR が重要であるが、雄児では母体の AhR も寄与することが示された。

F. 研究発表

1. フォーラム 2015: 衛生薬学・環境トキシコロジー (神戸、2015 年 9 月 17-18 日) (2 演題)
2. 日本薬学会第 136 年会 (横浜、2016 年 3 月 29 日) (2 演題)

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

H. 参考文献

1) Peterson RE, Theobald HM, Kimmel GL. *Crit Rev Toxicol*, **23**: 283-335 (1993).
2) Mutoh J, Taketoh J, Okamura K, Kagawa T, Ishida T, Ishii Y, Yamada H. *Endocrinology*, **147**: 927-936 (2006).
3) Takeda T, Matsumoto Y, Koga T, Mutoh J, Nishimura Y, Shimazoe T, Ishii Y, Ishida T, Yamada H. *J Pharmacol Exp Ther*, **329**: 1091-1099 (2009).
4) Hattori Y, Takeda T, Taura J, Ishii Y, Yamada H. *Endocrine*, **47**: 572-580 (2014).
5) Taura J, Takeda T, Fujii M, Hattori Y, Ishii Y, Kuroki H, Tsukimori K, Uchi H, Furue M, Yamada H. *Toxicol Appl Pharmacol*, **281**: 48-57 (2014).
6) Fernandez-Salguero PM, Hilbert DM,

Rudikoff S, Ward JM, Gonzalez FJ. *Toxicol Appl Pharmacol,* **140**: 173-179 (1996).

7) Matsumoto Y, Ishida T, Takeda T, Koga T, Fujii M, Ishii Y, Fujimura Y, Miura D, Wariishi H, Yamada H. *J Toxicol Sci*, **35**: 365-373 (2010).

8) Angoa-Pérez M, Kane MJ, Sykes CE, Perrine SA, Church MW, Kuhn DM. Genes Brain Behav, **13**: 579-591 (2014).

9) Dragin N, Dalton TP, Miller ML, Shertzer HG, Nebert DW. *J Biol Chem*, **281**: 18591-18600 (2006).

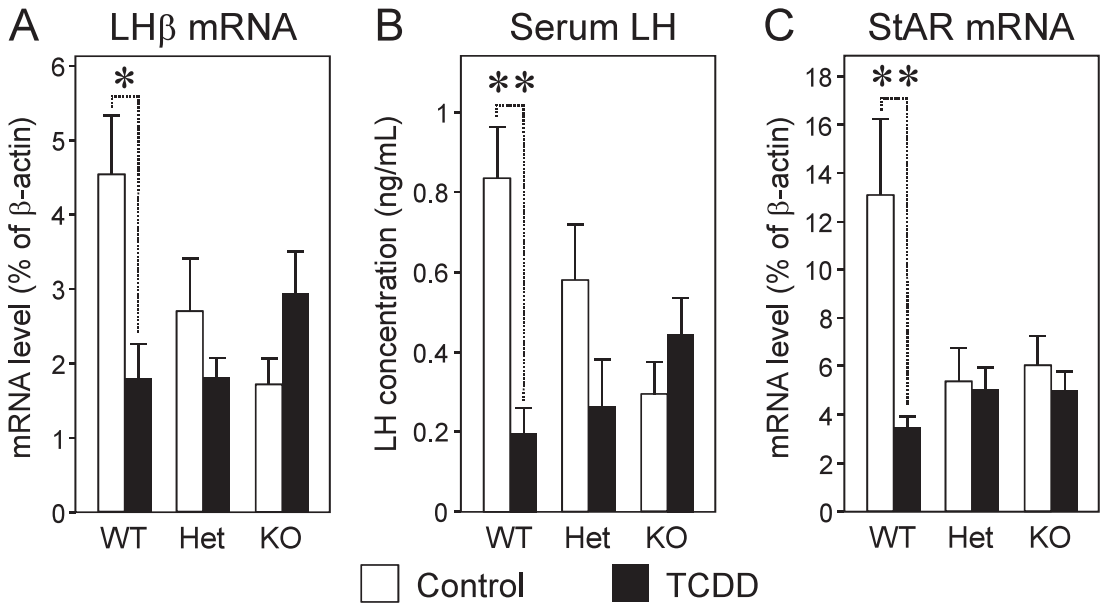


Fig. 1. Effect of maternal exposure to TCDD on the pituitary expression of LHβ mRNA (A), serum concentration of LH (B) and testicular expression of StAR mRNA (C) in male WT, AhR-Het and AhR-KO fetuses. Pregnant AhR-Het rats at gestational day (GD) 15 were treated with TCDD (1 μg/kg, orally), and male fetal pituitaries were removed at GD20. Each bar represents the mean ± S.E.M. of 6-10 fetuses which were removed from different dams. Significantly different between the pairs indicated; *$p<0.05$ and **$p<0.01$.

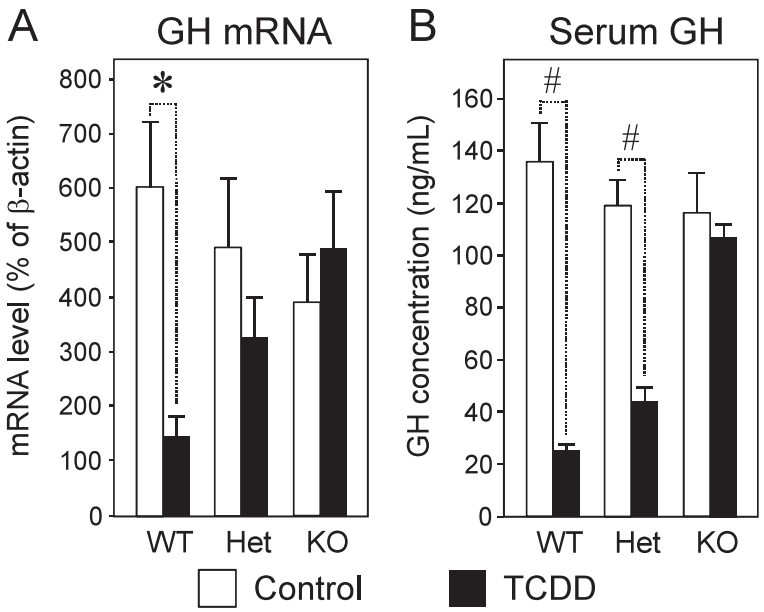


Fig. 2. Effect of maternal exposure to TCDD on the pituitary expression of GH mRNA (A) and serum concentration of GH (B) in male WT, AhR-Het and AhR-KO fetuses. Each bar represents the mean ± S.E.M. of 6-10 fetuses which were removed from different dams. Significantly different between the pairs indicated; *p<0.05 and #p<0.001.

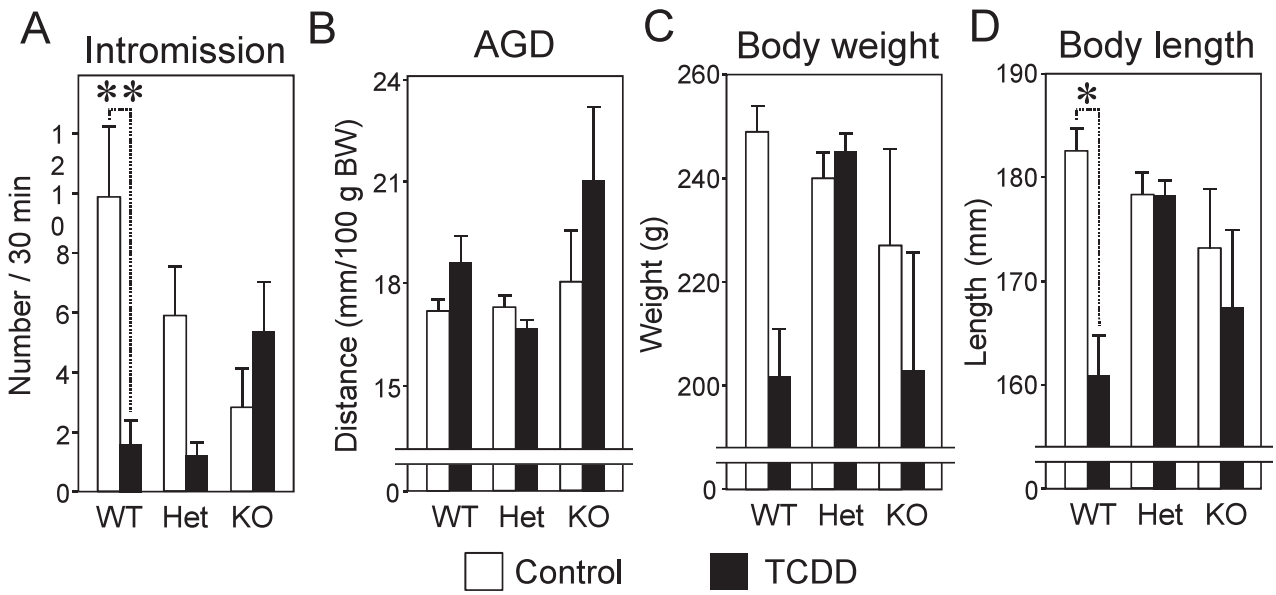


Fig. 3. Effect of maternal exposure to TCDD on the masculine sexual behavior (A), anogenital distance (B), body weight (C) and body length (D) of male WT, AhR-Het and AhR-KO pups after reaching maturity. Each bar represents the mean ± S.E.M. of 10-20 pups which were born from 8-10 different dams. Significantly different between the pairs indicated; *p<0.05 and **p<0.01. AGD, anogenital distance.

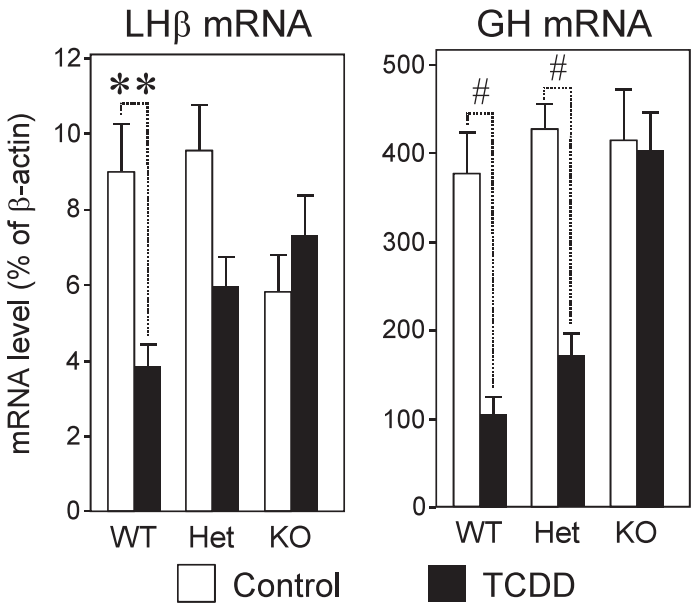


Fig. 4. Effect of maternal exposure to TCDD on the pituitary expression of mRNAs coding for LHβ and GH in female WT, AhR-Het and AhR-KO fetuses.
Each bar represents the mean ± S.E.M. of 6-10 fetuses which were removed from different dams. Significantly different between the pairs indicated; $^{**}p<0.01$ and $\#p<0.001$.

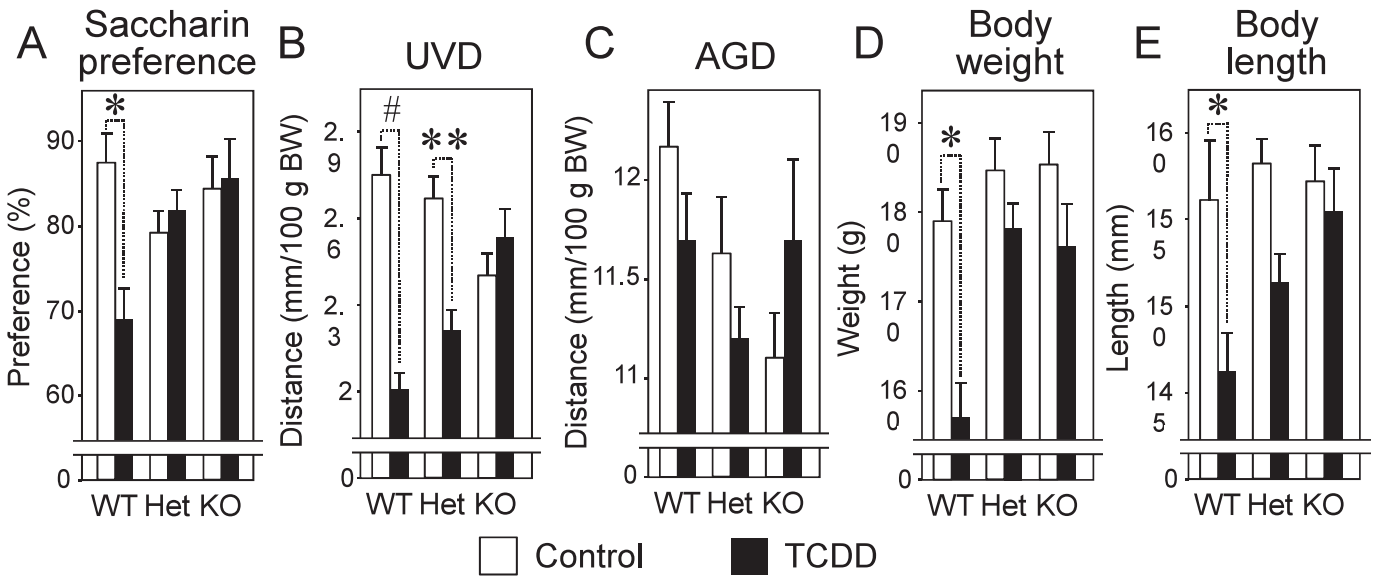


Fig. 5. Effect of maternal exposure to TCDD on saccharin preference (A), urethrovaginal distance (B), anogenital distance (C), body weight (D) and body length (E) of female WT, AhR-Het and AhR-KO pups after reaching maturity. Each bar represents the mean ± S.E.M. of 5-20 pups which were born from 4-10 different dams. Significantly different between the pairs indicated; *p<0.05, **p<0.01 and #p<0.001. UVD, urethrovaginal distance.

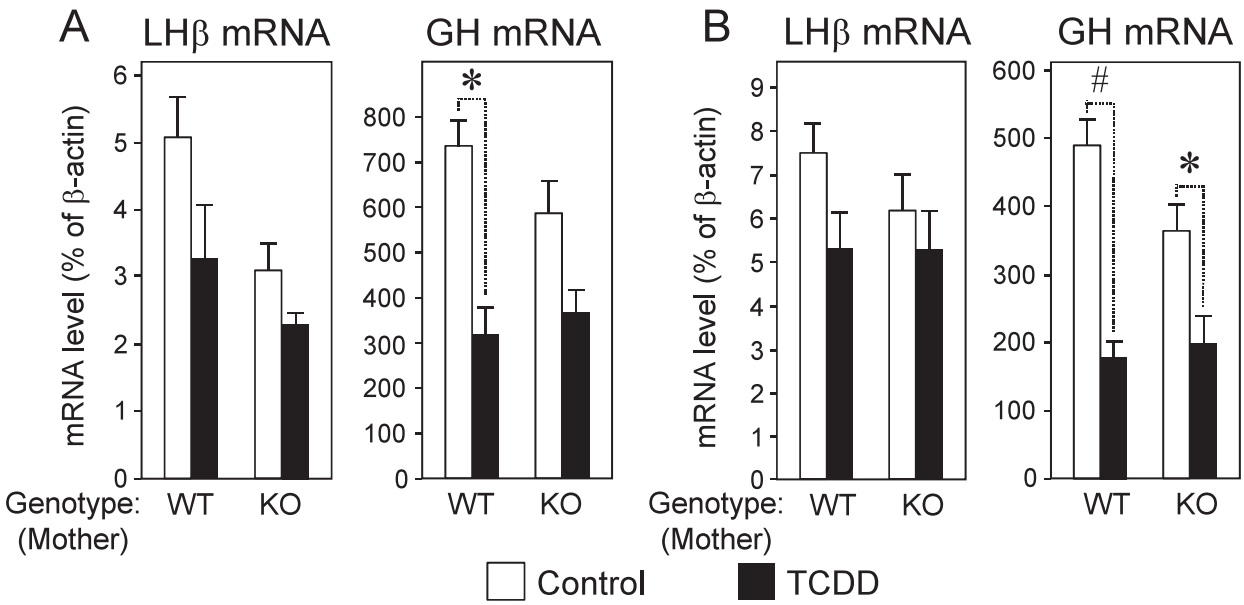


Fig. 6. Effect of the genotype of mother on a TCDD-produced reduction in the pituitary expression of mRNAs coding for LHβ and GH in male (A) and female (B) fetuses. WT and AhR-KO females were copulated with AhR-KO and WT males, respectively, and the pregnant dams were treated at GD15 with TCDD (1 μg/kg, orally). The pituitary was collected for analysis from heterozygous fetuses at GD20. Each bar represents the mean ± S.E.M. of 6-10 fetuses which were removed from different dams. Significantly different between the pairs indicated; *p<0.05 and #p<0.001.

分担研究報告書

2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin による性未成熟に対するリポ酸とチアミンの保護効果とその機構

研究分担者　山田　英之　九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学分野　教授
研究協力者　石井　祐次　九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学分野　准教授
研究協力者　武田　知起　九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学分野　助教

研究要旨　我々は、妊娠ラットへの 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) 曝露により、胎児脳下垂体の黄体形成ホルモン (LH) 低下を起点とする成長後の性未成熟が惹起することを明らかにしている。更に、TCDD は胎児視床下部において、TCA 回路の必須補酵素である α-lipoic acid (LA) と共に ATP を減少させ、TCDD 曝露母体への LA の補給によって上記の胎児 LH 低下が回復することも見出している。本研究では、エネルギー産生停滞と LH 低下に対する LA の寄与をより明確にするため、他の TCA 回路補酵素である thiamine の保護効果を検証すると共に、LA の効果や減少の機構を解析した。その結果、TCDD 曝露母への thiamine 補給によっても、胎児の ATP および LH は有意に回復したが、その程度は LA よりも弱かった。すなわち、TCDD による胎児エネルギー産生撹乱と LH 抑制には、LA 低下の寄与が大きいことが確認できた。さらに、ATP 低下と合致して、TCDD は低エネルギー状態で活性化される AMP 活性化プロテインキナーゼ (AMPK) の活性化を亢進し、母体への LA 補給はこれを完全に抑制した。さらに、LH 合成の上位制御因子であるゴナドトロピン放出ホルモン (GnRH) の受容体の発現低下も LA 補給によって改善した。AMPK は脳下垂体における LH 合成を抑制することから、TCDD はエネルギー減少を通した AMPK 活性化に基づいて GnRH 受容体ひいては LH 合成を低下させ、LA はこれに拮抗する可能性が考えられた。LA 減少の機構解析のため、胎児視床下部における LA 合成系酵素の発現変動を解析した結果、いずれの mRNA 発現量にも変化は観察されなかった。従って、TCDD は LA の合成に関わる酵素の発現変動以外の作用を通して LA を減少させ、児の障害を惹起する可能性が示唆された。

A．研究目的

ダイオキシンの妊娠期曝露は、出生児に性未成熟等の様々な発育障害を惹起する (1)。これらの多くは、発現に要する用量が小さく、成長後も影響が継続するため問題が大きい。当教室ではこれまでに、2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD; 1 μg/kg、経口) の妊娠ラットへの曝露により、胎児脳下垂体において luteinizing hormone (LH) が低下し、出生・成熟後に交尾行動障害が惹起されることを明らかにしている (2, 3)。さらに、TCDD は TCA 回路の必須補酵素である α-lipoic acid (LA) を胎児脳内において減少させること、さらには TCDD 曝露母体への LA 補給により胎児の LH 低下が改善する事実を見出している (4)。昨年度の研究では、LH 低下に対する LA の保護効果の特異性を調べるため、LA と共に TCA 回路の必須補酵素である thiamine を用いた検討を実施した。その結果、thiamine の補給による LH の発現回復は有意ではあったが充分

ではなかった (平成 26 年度分担研究報告書)。この検討では、単一用量での自由飲水法によって thiamine の効果を評価したため、この結果のみで結論づけることはできないが、TCDD による胎児障害とこれに対する LA の回復には、LA 特異的な作用の寄与が大きいことが示唆された。本年度の研究ではまず、エネルギー産生低下と LH 低下に対する LA の寄与をより明確に理解するため、生体利用率と胎児移行性の向上が期待できる尾静脈投与法に切り替えて、thiamine による保護効果の用量依存性を精査した。さらに、TCDD による胎児障害に対する LA 特異的作用とこれの減少の機構に関しても検討を実施した。

B．研究方法

1. 実験動物および薬物処理

Wistar 系雌性ラット (7-10 週齢) を、雄性ラット (10-30 週齢) と一晩交配し、翌日朝に膣内に精子が確認された日を妊娠 0 日目とした。妊娠 15 日目の母ラットに LA (20 mg/kg/100 μL DMSO) または thiamine 誘導体である thiamine tetrahydrofurfuryl disulfide (以下 thiamine; 5, 50 および 250 mg/kg/100 μL DMSO) を尾静脈内投与したのち、TCDD (1 μg/kg/2 mL コーン油) を単回経口投与した。対照群には、それぞれの溶媒のみを投与した。妊娠 16~20 日目に、一日一回初回と同用量の LA あるいは thiamine を尾静脈内投与したのち、妊娠 20 日目の雄胎児より組織を採取した。

2. リアルタイム RT-PCR 法

採取した組織より total RNA を抽出し、PrimeScript RT reagent kit with gDNA Eraser (タカラバイオ社) を用いて cDNA を合成した (5)。これを鋳型とし、Fast SYBR Green Master Mix (Life Technologies 社) を用いて目的タンパク質の mRNA 発量を解析した。標的遺伝子の mRNA の threshold cycle (Ct) 値を β-actin mRNA の Ct 値で補正したのち、対照群に対する割合として解析した。

3. イムノブロット解析

採取した胎児視床下部をただちにホモジナイズしたのち、1,000 x g で 10 分間遠心分離した。得られた上清を用いて、AMP-activated protein kinase (AMPK) とそのリン酸化体の発現量を解析した。一次抗体は、rabbit anti-human AMPKα IgG および rabbit anti-human phospho AMPKα (Thr172) IgG (ともに Cell Signaling Technology 社) を用いた。Horseradish peroxidase 標識二次抗体にて検出したのち、全 AMPKα に対するリン酸化 AMPKα の割合を活性化 AMPK の割合として算出した。

(倫理面への配慮)

本研究における動物実験は、「九州大学動物実験規則」第 12 条第 4 号に基づき、動物実験委員会による実験計画の承認のもとに、動物の苦痛を可能な限り軽減して実施した。動物実験承認番号: A25-061-0~3。

C. 研究結果

TCDD 依存的な胎児脳内の ATP 減少に対する thiamine および LA 補給の効果を比較検討した結果、50 mg/kg の thiamine 併用によって有意な回復が見られたが、LA に比較してその程度は小さかった (Fig. 1A)。また、thiamine 補給は脳下垂体の LHβ 発現低下を有意に改善したが、LA とは異なり正常レベルにまでの回復は見られなかった (Fig. 1B)。

LA による保護効果の機構解析のため、低エネルギー状態によって活性化され、LH 合成を抑制するエネルギーセンサータンパク質である AMPK (6-8) に着目し、これの活性化に及ぼす影響を検討した。その結果、TCDD 母体曝露によって脳内の AMPK のリン酸化 (活性化) が亢進し、これは LA の共処理により抑制されるこ

とが明らかになった (Fig. 2)。これと関連して、LH 合成の上位制御因子である gonadotropin-releasing hormone (GnRH) の受容体の TCDD 依存的な減少に対して、LA は正常レベルにまで改善させた (Fig. 3)。視床下部における GnRH および LH 合成抑制因子である gonadotropin-inhibitory hormone の mRNA 水準に対しては、TCDD ならびに LA ともに影響を与えなかった (Fig. 3)。

LA 減少の機構解析の一環として、胎児視床下部における LA 合成系酵素群の発現変動を解析した。その結果、本検討で対象とした 4 種の酵素の発現水準 (mRNA 水準) に対しても、TCDD による影響は見られなかった (Fig. 4)。

D. 考察

本年度の研究では第一に、胎児脳におけるエネルギー減少と LH 合成低下に対する LA の寄与を明確にするため、LA と共に TCA 回路の必須補酵素である thiamine の保護効果を検討した。本検討に当たっては、マウスへの thiamine の尾静脈投与における半数致死量が 100~125 mg/kg であることに基づき (9)、効果が期待できる用量である 50 mg/kg を中心として用量依存性を評価した。その結果、TCDD 曝露母体への thiamine の補給により、50 mg/kg の用量においては胎児脳内の ATP ならびに LHβ の発現は有意に回復したが、LA に比較して効果の程度は明らかに小さかった。一方、最高用量である 250 mg/kg では thiamine の効果は消失したが、これは過量投与によって毒性が生じたためと思われる。関連して、胎生致死や生存児の低体重も同条件下で観察された (データ未掲載)。以上の結果から、TCDD による胎児脳内エネルギー低下ならびに LH 抑制は、LA 低下の寄与が大きいと考えられた。

LA は TCA 回路の必須補酵素としての役割に加えて、AMPK の活性抑制作用を有する (7)。AMPK は、低エネルギー状態に応答してリン酸化 (活性化) され、GnRH 依存的あるいは脳下垂体への直接的な作用を通して LH 合成・分泌を抑制することが知られている (8, 9)。本研究により、1) TCDD 母体曝露による胎児脳内 AMPK のリン酸化の亢進、ならびに 2) LA 補給によるその消失の 2 点が確認された。このことから、TCDD 依存的な LH 抑制に対する LA の保護効果の機構の一つには、TCDD 依存的なエネルギー産生停滞を通した AMPK 活性化の抑制が寄与する可能性が考えられる。現在のところ、AMPK 活性化によって LH 合成が抑制される詳細メカニズムは理解されていないため、今後の研究が望まれる。しかし、本研究において LA 補給が GnRH の受容体の発現低下を正常水準にまで回復させたことから、TCDD 依存的な AMPK 活性化が GnRH 受容体の発現低下に基づいて LH 合成を低下させ、LA はこれを抑制することで効果を示すという一連の機構が推定される。今後、この検証を通して TCDD による LH 抑制に対する LA 効果の機構を明らかにしていくことが重要と考えられる。

TCDD は胎児脳内の LA 合成系酵素群の発現自体には影響を与えなった。また、昨年度の検討では、LA の分解酵素や利用に関わる酵素の mRNA 水準も検討しているが、これらも TCDD による影響は確認されていない (平成 26 年度分担研究報告書)。以上のことから、TCDD は、合成や分解・利用に関わる酵素の発現水準への影響以外の機構によって胎児脳内の LA を減少させ、LH を低下させると考えられる。LA 合成は、SH 供与体の存在下でオクタン酸を原料として LA 合成酵素によって触媒されるが (10, 11)、未だ本反応の制御機構に関しては不明な点が多い。現在、TCDD が SH 供与体や LA 合成酵

素の活性中心である鉄-硫黄クラスターに対して影響を及ぼすことで LA 合成を抑制する可能性に着目した取り組みを実施している。

E. 結論

TCDD による胎児エネルギー産生撹乱と LH 抑制は、本ダイオキシン依存的な LA 抑制の寄与が大きいことが明らかになった。この回復機構の一つには、AMPK 活性化と GnRH 受容体の発現低下に対する拮抗作用が寄与する可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 第 32 回日本薬学会九州支部大会 (延岡、2015 年 11 月 28 日)

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

H. 参考文献

1) Peterson, R. E., Theobald, H. M., Kimmel, G. L. Crit. Rev. Toxicol., **23**: 283-335 (1993).
2) Mutoh, J., Taketoh, J., Okamura, K., Kagawa, T., Ishida, T., Ishii, Y., Yamada, H. Endocrinology, **147**: 927-936 (2006).
3) Takeda, T., Matsumoto, Y., Koga, T., Mutoh, J., Nishimura, Y., Shimazoe, T., Ishii, Y., Ishida, T., Yamada, H. J. Pharmacol. Exp. Ther., **329**: 1091-1099 (2009).
4) Koga, T., Ishida, T., Takeda, T., Ishii, Y., Uchi, H., Tsukimori, K., Yamamoto, M., Himeno, M., Furue, M., Yamada, H. PLoS ONE, **7**: e40322 (2012).
5) Matsumoto, Y., Ishida, T., Takeda, T., Koga, T., Fujii, M., Ishii, Y., Fujimura, Y., Miura, D., Wariishi, H., Yamada, H. J. Toxicol. Sci., **35**: 365-373 (2010).
6) Kim, M. S., Park, J. Y., Namkoong, C., Jang, P. G., Ryu, J. W., Song, H. S., Yun, J. Y., Namgoong, I. S., Ha, J., Park, I. S., Lee, I. K., Viollet, B., Youn, J. H., Lee, H. K., Lee, K. U. Nat. Med., **10**: 727-733 (2004).
7) Lu, M., Tang, Q., Olefsky, J. M., Mellon, P. L., Webster, N. J. Mol. Endocrinol., **22**: 760-771 (2008).
8) Wen, J. P., Lv, W. S., Yang, J., Nie, A. F., Cheng, X. B., Yang, Y., Ge, Y., Li, X. Y., Ning, G. Biochem. Biophys. Res. Commun., **371**: 756-761 (2008).
9) Zbinden, G. Ann. N. Y. Acad. Sci., **98**: 550-561 (1962).
10) Parry, R. J. Tetrahedron, **39**: 1215-1238 (1983).
11) Cronan, J. E., Zhao, X., Jiang, Y. Adv. Microb. Physiol., **50**: 103-146 (2005).

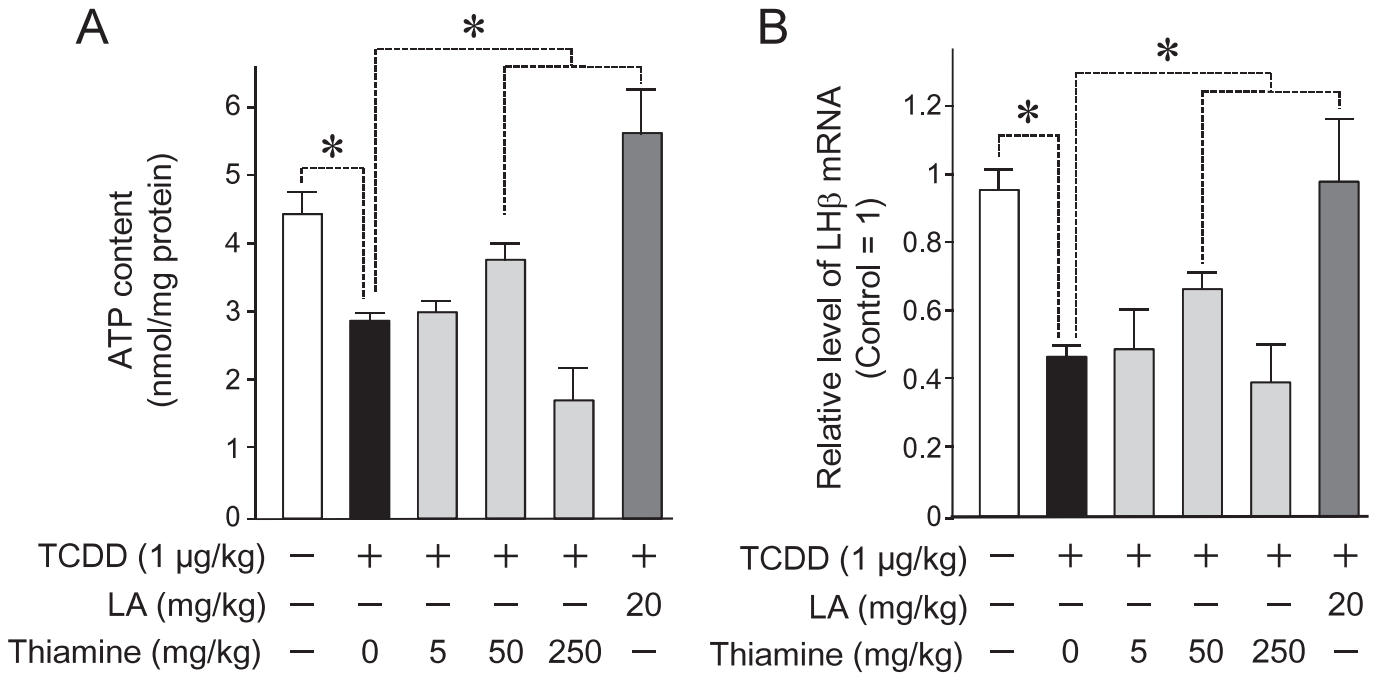


Fig. 1. Effect of maternal exposure to TCDD on the hypothalamic content of ATP (A) and pituitary expression of LHβ (B) in male fetal rats, and its recovery by α-lipoic acid (LA) and thiamine. Each bar represents the mean ± S.E.M. of 5-6 fetuses which were removed from different dams. Significantly different between the pairs indicated; *p<0.05.

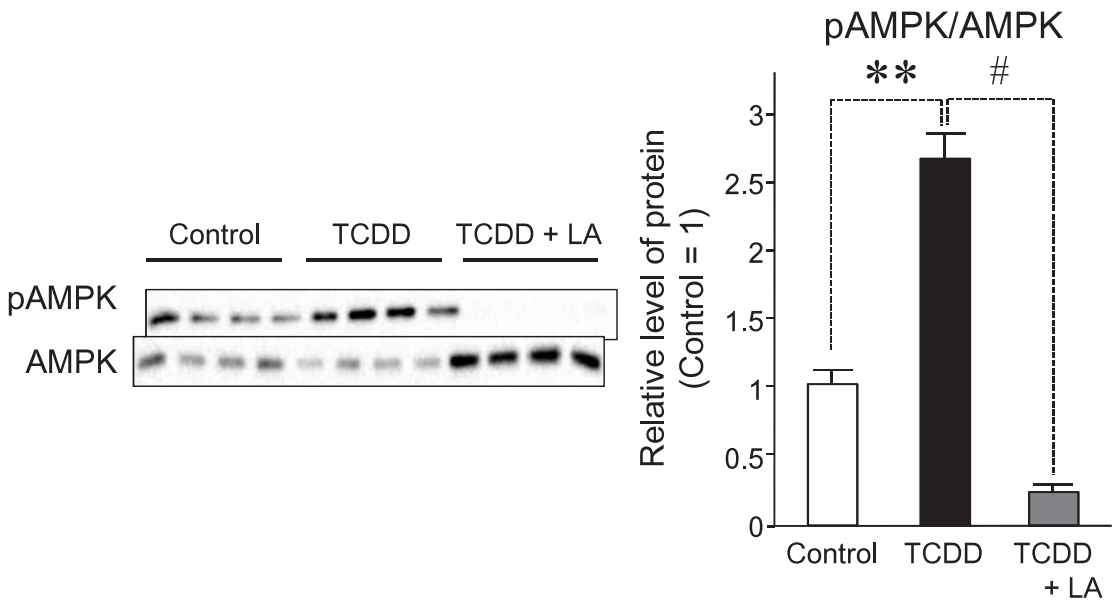


Fig. 2. Effect of maternal treatment with TCDD and α-lipoic acid (LA) on the hypothalamic level of AMP-activated protein kinase (AMPK) and its phosphorylated form (pAMPK) in male fetal rats. Each bar represents the mean ± S.E.M. of 4 fetuses which were removed from different dams. Significantly different between the pairs indicated; ** $p<0.01$ and # $p<0.001$.

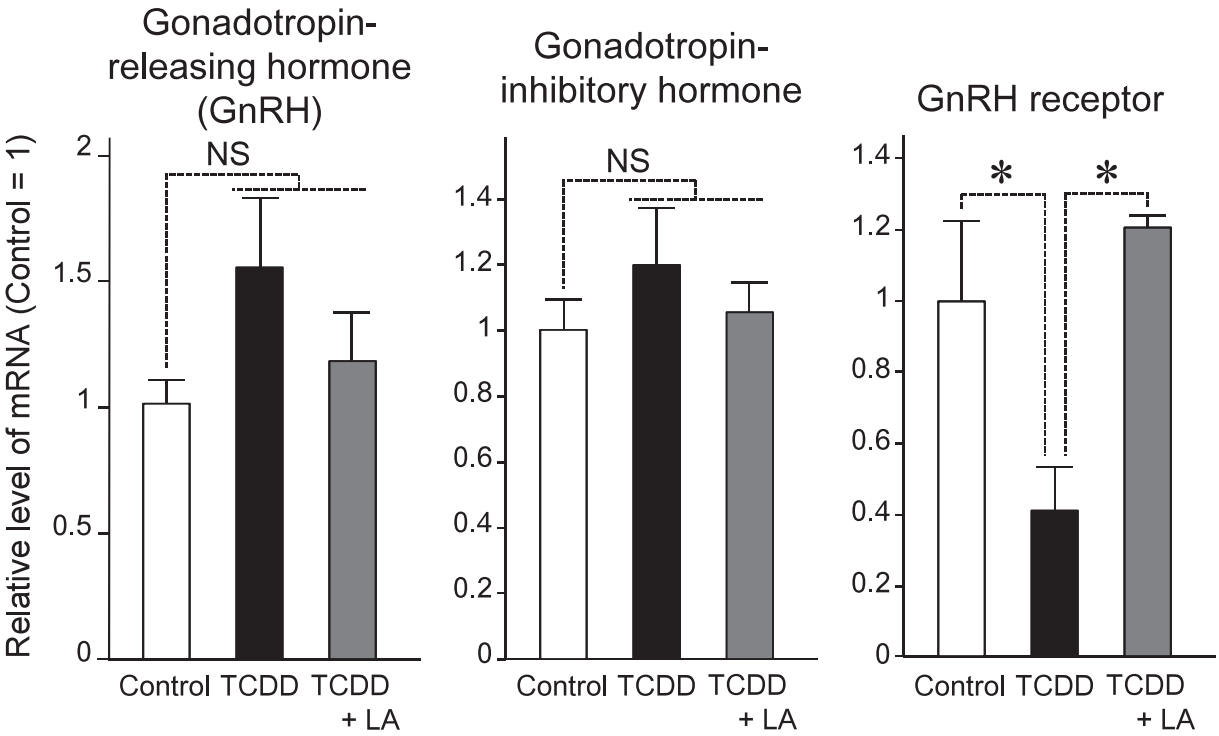


Fig. 3. Effect of maternal treatment with TCDD and α-lipoic acid (LA) on the hypothalamic expression of mRNAs coding for hypothalamic regulators for LH synthesis and its receptor in male fetal rats. Each bar represents the mean ± S.E.M. of 5-6 fetuses which were removed from different dams. Significantly different between the pairs indicated; *p<0.05. NS: not significant.

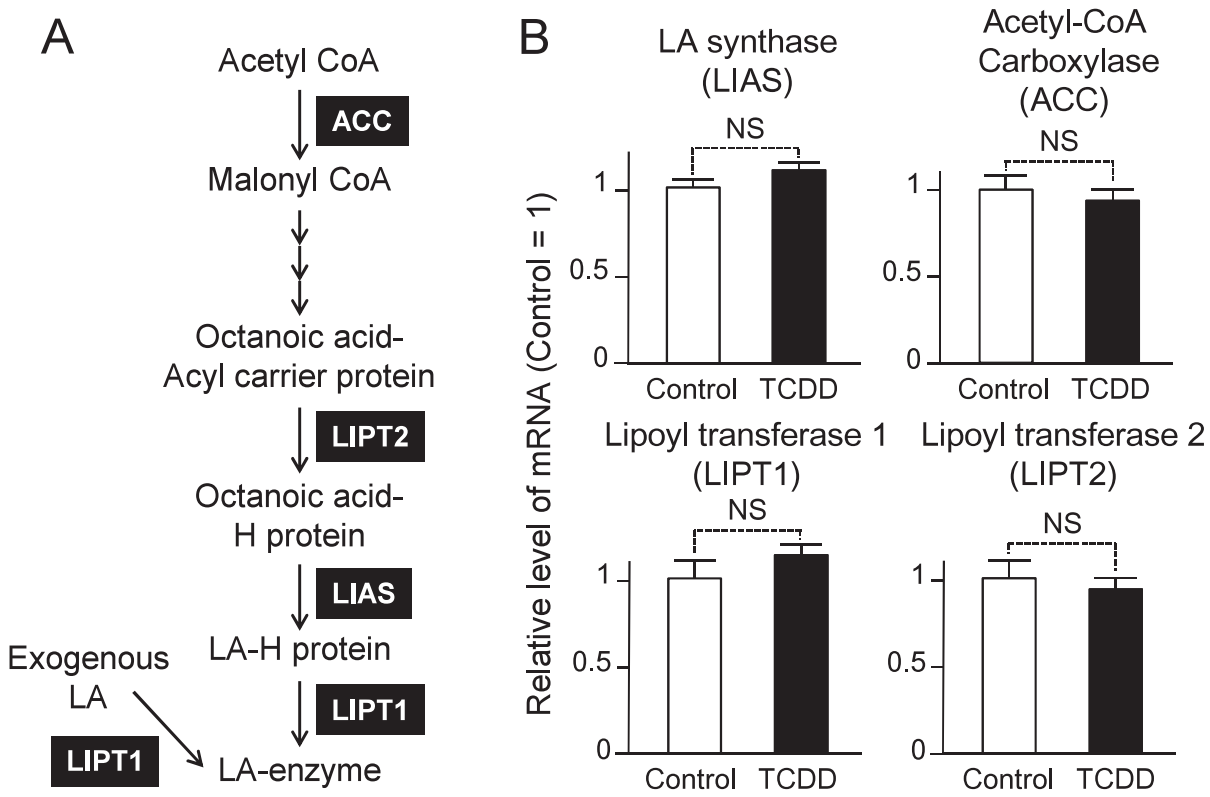


Fig. 4. Absence of the effect of maternal exposure to TCDD on the hypothalamic expression of mRNAs coding for proteins associated with LA synthesis in male fetal rats. A, The pathway of LA synthesis. B, Each bar represents the mean ± S.E.M. of 5-6 fetuses which were removed from different dams. NS, not significant.

研究成果の刊行に関する一覧表（2015 年度）

厚生労働科学研究費の補助を受けたことが明記された書籍・雑誌

書籍：著者氏名，論文タイトル名，書籍全体の編集者名，書籍名，出版社名，出版地，出版年，ページ
【厚生労働科学研究費により刊行】　なし

雑誌：発表者氏名，論文タイトル名，発表誌名，巻号，ページ，出版年，

【古江増隆】

Fukushi JI, Tokunaga S, Nakashima Y, Motomura G, Mitoma C, Uchi H, Furue M,Iwamoto Y. Effects of dioxin-related compounds on bone mineral density in patients affected by the Yusho incident. Chemosphere. 2015 Nov 30;145:25-33.

Kakizuka S, Takeda T, Komiya Y, Koba A, Uchi H, Yamamoto M, Furue M, Ishii Y, Yamada H. Dioxin-Produced Alteration in the Profiles of Fecal and Urinary Metabolomes: A Change in Bile Acids and Its Relevance to Toxicity. Biol Pharm Bull. 2015;38(10):1484-95. doi: 10.1248/bpb.b15-00235. PubMed PMID: 26424014.

Matsumoto S, Akahane M, Kanagawa Y, Kajiwara J, Mitoma C, Uchi H, Furue M,Imamura T. Unexpectedly long half-lives of blood 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (PeCDF) levels in Yusho patients. Environ Health. 2015 Sep 17;14:76. doi: 10.1186/s12940-015-0059-y. PubMed PMID: 26384313;PubMed Central PMCID: PMC4574225.

Furue M, Tsuji G, Mitoma C, Nakahara T, Chiba T, Morino-Koga S, Uchi H. Gene regulation of filaggrin and other skin barrier proteins via aryl hydrocarbon receptor. J Dermatol Sci. 2015 Nov;80(2):83-88. doi:10.1016/j.jdermsci.2015.07.011. Epub 2015 Jul 26. Review. PubMed PMID: 26276439.

Mitoma C, Uchi H, Tsuji G, Koga S, Furue M. [Latest Findings of Yusho and Its Therapeutic Development]. Fukuoka Igaku Zasshi. 2015 May;106(5):184-94. Review.
Japanese. PubMed PMID: 26226682.

Yamada K, Ishii Y, Takeda T, Kuroki H, Mitoma C, Uchi H, Furue M, Yamada H.[Effect of Cynaropicrin on 2,3,4,7,8-Pentachlorodibenzofuran-induced WastingSyndrome and Oxidative Stress]. Fukuoka Igaku Zasshi. 2015 May;106(5):169-75.Japanese. PubMed PMID: 26226680.

Miyawaki T, Hirakawa S, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Kajiwara J, Hirata T,Uchi H, Furue M. A Study on Polychlorinated Biphenyls Specifically—Accumulated in Blood of Yusho Patients Collected from Medical Check-Ups in 2012. Fukuoka Igaku Zasshi. 2015 May;106(5):160-8. PubMed PMID: 26226679.

Yasutake D, Kogiso T, Hori T, Miyawaki T, Yamamoto T, Kajiwara J, Hirata T,Uchi H, Furue M. [Blood PCB Concentrations and their Tendencies Examined in Fukuoka 2011-2014 Annual Inspections for Yusho]. Fukuoka Igaku Zasshi. 2015 May;106(5):154-9. Japanese. PubMed PMID: 26226678.

雑誌：発表者氏名，論文タイトル名，発表誌名，巻号，ページ，出版年，
Kajiwara J, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Hirata T, Iida T, Uchi H, Furue M.[The Distribution of Dioxin Concentrations in the Blood of Yusho Patients].Fukuoka Igaku Zasshi. 2015 May;106(5):149-53. Japanese. PubMed PMID: 26226677. Matsumoto S, Akahane M, Kanagawa Y, Kajiwara J, Tsukimori K, Wake N, MitomaC, Uchi H, Furue M, Imamura T. [Relationships between Half-Lives of Dioxins and SNPs in AhR among Yusho Patients]. Fukuoka Igaku Zasshi. 2015 May;106(5):139-43. Japanese. PubMed PMID: 26226675. Akahane M, Matsumoto S, Kanagawa Y, Mitoma C, Uchi H, Yoshimura T, Furue M,Imamura T. [Comparison of the prevalence of symptoms and medical histories between Yusho patients and healthy controls]. Fukuoka Igaku Zasshi. 2015 May;106(5):85-118. Japanese. PubMed PMID: 26226670. Mitoma C, Uchi H, Tsukimori K, Yamada H, Akahane M, Imamura T, Utani A, Furue M. Yusho and its latest findings-A review in studies conducted by the Yusho Group. Environ Int. 2015 Sep;82:41-8. doi: 10.1016/j.envint.2015.05.004. Epub 2015 May 23. Review. PubMed PMID: 26010306. Mitoma C, Mine Y, Utani A, Imafuku S, Muto M, Akimoto T, Kanekura T, Furue M, Uchi H. Current skin symptoms of Yusho patients exposed to high levels of 2,3,4,7,8-pentachlorinated dibenzofuran and polychlorinated biphenyls in 1968. Chemosphere. 2015 Oct;137:45-51. doi: 10.1016/j.chemosphere.2015.03.070. Epub 2015 May 15. PubMed PMID: 25985428. Li MC, Chen PC, Tsai PC, Furue M, Onozuka D, Hagihara A, Uchi H, Yoshimura T,Guo YL. Mortality after exposure to polychlorinated biphenyls and polychlorinated dibenzofurans: a meta-analysis of two highly exposed cohorts. Int J Cancer. 2015 Sep 15;137(6):1427-32. doi: 10.1002/ijc.29504. Epub 2015 Mar 16. PubMed PMID:25754105. Liu G, Asanoma K, Takao T, Tsukimori K, Uchi H, Furue M, Kato K, Wake N. Aryl hydrocarbon receptor SNP -130 C/T associates with dioxins susceptibility through regulating its receptor activity and downstream effectors including interleukin Toxicol Lett. 2015 Jan 22;232(2):384-92. doi: 10.1016/j.toxlet.2014.11.025.Epub 2014 Nov 22. PubMed PMID: 25445724. 【赤羽　学】 Shinya Matsumoto, Manabu Akahane, Yoshiyuki Kanagawa, Jumboku Kajiwara, Chikage Mitoma, Hiroshi Uchi, Masutaka Furue and Tomoaki Imamura. Unexpectedly long half-lives of blood 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (PeCDF) levels in Yusho patients Environmental Health. Sep 17;14(1):76. 2015

雑誌：発表者氏名，論文タイトル名，発表誌名，巻号，ページ，出版年，

【内　博史】

Fukushi JI, Tokunaga S, Nakashima Y, Motomura G, Mitoma C, Uchi H, Furue M, Iwamoto Y. Effects of dioxin-related compounds on bone mineral density in patients affected by the Yusho incident. Chemosphere 2015;145:25-33.

Kakizuka S, Takeda T, Komiya Y, Koba A, Uchi H, Yamamoto M, Furue M, Ishii Y, Yamada H. Dioxin-Produced Alteration in the Profiles of Fecal and Urinary Metabolomes: A Change in Bile Acids and Its Relevance to Toxicity. Biol Pharm Bull 2015;38:1484-95.

Matsumoto S, Akahane M, Kanagawa Y, Kajiwara J, Mitoma C, Uchi H, Furue M, Imamura T. Unexpectedly long half-lives of blood 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (PeCDF) levels in Yusho patients. Environ Health 2015;14:76.

Nakahara T, Mitoma C, Hashimoto-Hachiya A, Takahara M, Tsuji G, Uchi H, Yan X, Hachisuka J, Chiba T, Esaki H, Kido-Nakahara M, Furue M. Antioxidant Opuntia ficus-indica Extract Activates AHR-NRF2 Signaling and Upregulates Filaggrin and Loricrin Expression in Human Keratinocytes. J Med Food 2015;18:1143-9.

Mitoma C, Mine Y, Utani A, Imafuku S, Muto M, Akimoto T, Kanekura T, Furue M, Uchi H. Current skin symptoms of Yusho patients exposed to high levels of 2,3,4,7,8-pentachlorinated dibenzofuran and polychlorinated biphenyls in 1968. Chemosphere 2015;137:45-51.

Wu Z, Uchi H, Morino-Koga S, Shi W, Furue M. Z-ligustilide ameliorated ultraviolet B-induced oxidative stress and inflammatory cytokine production in human keratinocytes through upregulation of Nrf2/HO-1 and suppression of NF-κB pathway. Exp Dermatol 2015;24:703-8.

Li MC, Chen PC, Tsai PC, Furue M, Onozuka D, Hagihara A, Uchi H, Yoshimura T, Guo YL. Mortality after exposure to polychlorinated biphenyls and polychlorinated dibenzofurans: a meta-analysis of two highly exposed cohorts. Int J Cancer 2015;137:1427-32.

Takei K, Mitoma C, Hashimoto-Hachiya A, Uchi H, Takahara M, Tsuji G, Kido-Nakahara M, Nakahara T, Furue M. Antioxidant soybean tar Glyteer rescues T-helper-mediated downregulation of filaggrin expression via aryl hydrocarbon receptor. J Dermatol 2015;42:171-80.

Liu G, Asanoma K, Takao T, Tsukimori K, Uchi H, Furue M, Kato K, Wake N. Aryl hydrocarbon receptor SNP -130 C/T associates with dioxins susceptibility through regulating its receptor activity and downstream effectors including interleukin 24. Toxicol Lett 2015;232(2):384-92.

研究成果の刊行に関する一覧表（2015 年度）

雑誌：発表者氏名，論文タイトル名，発表誌名，巻号，ページ，出版年，

【古賀信幸】

太田千穂，原口浩一，加藤善久，遠藤哲也，木村 治，古賀信幸, 2,2',3,4,4',5,5'-七塩素化ビフェニル(CB180)の動物肝ミクロゾームによる代謝．福岡医誌, 106(5), 176-183 (2015).

太田千穂，緒方 瞳，山本健太，原口浩一，加藤善久，遠藤哲也，古賀信幸，ラット肝ミクロゾームによる Luteolin tetramethylether の代謝．中村学園研究紀要, 48, in press (2016).

【辻　博】

油症における抗 SS-A/Ro 抗体および抗 SS-B/La 抗体の検討．福岡医誌 106：119-123, 2015．

【香月　進（福岡県保健環境研究所）】

Yasutake Daisuke, Hori Tsuguhide, Takahashi Koji, Kajiwara Jumboku, Watanabe Takahiro. Concentration of polychlorinated biphenyls (PCBs) and hydroxylated PCBs in seafood samples collectedin Kyushu district, Japan. Organohalogen Compounds. 77, 386-389. 2015.

Kajiwara Jumboku, Todaka Takashi, Hirakawa Hironori, Miyawaki Takashi, Miyasita Cihiro, Itoh Sachiko, Sasaki Seiko, Araki Atsuko, KIshi Reiko, Furue Masutaka. Congener-specific comparison of dioxin and PCB concentrations in umbilical cord blood collected in Hokkaidou, Japan. Organohalogen Compounds. 77, 405-408. 2015.

梶原淳睦，戸高　尊，平川博仙，堀　就英，平田輝昭，飯田隆雄，内　博史，古江増隆．油症認定患者の血液中ダイオキシン類濃度の分布．福岡医学雑誌．106(5). 149-153. 2015.

安武大輔、小木曽俊孝、堀　就英、宮脇　崇、山本貴光、梶原淳睦、平田輝昭、内　博史、古江増隆．福岡県油症検診（2011-2014 年度）受診者における血液中 PCB 濃度と傾向．福岡医学雑誌．106(5). 154-159. 2015.

Miyawaki Takashi, Hirakawa Shusaku, Todaka Takashi, Hirakawa Hironori, Hori Tsuguhide, Kajiwara Jumboku, Uchi Hiroshi, Furue Masutaka. A Study on Polychlorinated Biphenyls Specifically-Accumulated in Blood of Yusho Patients Collected from Medical Check-Ups in 2012. Fukuoka Igaku Zasshi. 106(5). 160-168. 2015.

梶原淳睦．環境化学物質の暴露（2） POPs（ダイオキシン・PCB 類）の暴露実態．公衆衛生．79(5).347-352. 2015.

Onozuka Daisuke. Hirata Teruaki. Furue Masutaka. Net survival after exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins: the Yusho study. Environ Int. 73. 28-32. 2014.

雑誌：発表者氏名，論文タイトル名，発表誌名，巻号，ページ，出版年，
Miyawaki T, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Kajiwara J, Hirata T, Uchi H, Furue M. Polychlorinated biphenyls concentrations in blood of Yusho patients during medical check-ups performed in 2012. Organohalogen Compounds. 76. 1457-1459. 2014.
Jumboku Kajiwara, Takashi Todaka, Hironori Hirakawa, Takashi Miyawaki, Tamiko Ikeno, Cihiro Miyasita, Sachiko Itoh, Seiko Sasaki, Reiko KIshi, Masutaka Furue. Dioxins and PCBs concentrations in umbilical cord blood collected in Hokkaidou, Japan. Organohalogen Compounds. 76. 1481-1484. 2014.
Hori Tsuguhide, Takashi Miyawaki, Koji Takahashi, Daisuke Yasutake, Takamitsu Yamamoto, Jumboku Kajiwara, Takahiro Watanabe. Concentration of Dechlorane Plus in fish samples collected in Kyushu district, western Japan. Organohalogen Compounds.76. 900-903. 2014.
Koji Takahashi, Tsuguhide Hori, Jumboku Kajiwara, Takahiro Watanabe. Determination of hexabromocyclododecane in fish samples collected from Japanese markets. Organohalogen Compounds. 76. 930-933. 2014.
Kiyomi Tsukimori, Hirohi Uchi, Shouji Tokunaga , Fumiko Yasukawa, Takahiro Chiba, Jumboku Kajiwara, Teruakai Hirata, Masutake Furue, et al. Blood levels of PCDDs, PCDFs, and coplanar PCBs in Yusho mothers and their descendants: Association with fetal Yusho disease. Chemosphere. 90(5). 1581-1588. 2013.
Morino-Koga S, Uchi H, Tsuji G, Takahara M, Kajiwara J, Hirata T, Furue M. Reduction of CC-chemokine ligand 5 by aryl hydrocarbon receptor ligands. J Dermatol Sci. 72(1). 9-15. 2013.
梶原淳睦. 戸高 尊. 平川博仙. 堀 就英. 安武大輔. 宮脇 崇. 飛石和大. 高尾佳子. 平田輝昭. 内 博史. 古江増隆. 血液中ダイオキシン、PCB 濃度測定のクロスチェック. 福岡医学雑誌. 104(4). 104-109. 2013.
Tobiishi K, Suzuki S, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Kajiwara J, Hirata T, Iida T, Uchi H, Furue M. Improvement of measurement method for hydroxylated polychlorinated biphenyls (OH-PCBs) in blood samples using LC/MS/MS. Fukuoka Igaku Zasshi. 104(4). 128-135. 2013.
Tobiishi K, Suzuki S, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Kajiwara J, Hirata T, Iida T, Uchi H, Furue M. Concentration of hydroxylated polychlorinated biphenyls (OH-PCBs) in the blood of Yusho patients in 2010. Fukuoka Igaku Zasshi. 104(4). 136-142. 2013.
堀 就英. 山本貴光. 石黒靖尚. 飯田隆雄. 梶原淳睦. 平田輝昭. 内 博史. 古江増隆. 血液中 PCB 異性体分離分析におけるアルカリ分解温度の検討. 福岡医学雑誌. 104(4). 152-160. 2013.

雑誌：発表者氏名，論文タイトル名，発表誌名，巻号，ページ，出版年，

【二宮 利治】

Ohkuma T, Hirakawa Y, Nakamura U, Kiyohara Y, Kitazono T, Ninomiya T. Association between eating rate and obesity: a systematic review and meta-analysis. Int J Obes (Lond) 39: 1589-1596, 2015

【岩本 幸英】

Fukushi J, Tokunaga S, Nakashima Y, Motomura G, Mitoma C, Uchi H, Furue M, Iwamoto Y
Effects of dioxin-related compounds on bone mineral density in patients affected by the Yusho incident
Chemosphere, 145(2016):25-33, 2016

福士純一，岩本幸英
油症検診における骨密度の解析.福岡医誌, 106(5):135-138, 2015

【山田 英之】

Kakizuka S, Takeda T, Komiya Y, Koba A, Uchi H, Yamamoto M, Furue M, Ishii Y, Yamada H. Dioxin-produced alteration in the profiles of fecal and urinary metabolomes: a change in bile acids and its relevance to toxicity. Biol. Pharm. Bull., 38: 1484-1495 (2015).

山田健一，石井祐次，武田知起，黒木廣明，三苫千景，内 博史，古江増隆，山田英之. Cynaropicrin が油症原因物質 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran による wasting syndrome および酸化的ストレスに及ぼす影響. 福岡医誌., 106: 169-175 (2015).

服部友紀子，武田知起，田浦順樹，黒木広明，石井祐次，山田英之. ダイオキシン母体曝露による発達児の甲状腺ホルモンへの影響. 福岡医誌., 106: 127-134 (2015).

【三苫 千景】

Mitoma C, Mine Y, Utani A, Imafuku S, Muto M, Akimoto T, Kanekura T, Furue M, Uchi H. Current skin symptoms of Yusho patients exposed to high levels of 2,3,4,7,8-pentachlorinated dibenzofuran and polychlorinated biphenyls in 1968. Chemosphere. 2015 Oct; 137: 45-51. doi: 10.1016/j.chemosphere.2015.03.070.

Mitoma C, Uchi H, Tsukimori K, Yamada H, Akahane M, Imamura T, Utani A, Furue M. Yusho and its latest findings-A review in studies conducted by the Yusho Group. Environ Int. 2015 Sep;82:41-8. doi: 10.1016/j.envint.2015.05.004.

三苫千景，内 博史，辻 学，古賀沙緒里，古江増隆. 油症の最新の知見と治療開発に向けて.福岡医誌 2015, 106(5): 184-195.