

令和6年度全国油症治療研究班会議より〔その2〕

九州大学大学院薬学研究院細胞生物薬学分野の石井祐次先生はダイオキシンによる次世代影響に対する改善法を検討されました。

<報告内容>

これまで比較的低用量のダイオキシンが次世代に性未成熟や発育障害を引き起こす原因として胎児のLHやGHの低下、母体のプロラクチン低下に関与することを明らかにしてきました。今回、母体のプロラクチンの低下に対する改善法について検討し、児の発育障害が改善できる可能性を明らかにしました。さらに、ラットやマウスでダイオキシン誘導性のセレン結合性タンパク質がヒトでもAHRリガンドで誘導されること、また発現調節にERが関与することを見出しました。一方、AHR欠損は性未成熟、思春期の到来の遅れを引き起こし、代償的に精巣でのFGF誘導を引き起こすこと、また、それには精巣特異性があることも見出しました。

油症の治療開発研究を行っています。

熊本保健科学大学リハビリテーション学科の申敏哲先生はダイオキシン類似化合物の一つであるベンゾピレンに曝露されたラットにおいて、ミトコンドリアの機能不全による神経異常を改善する可能性があるビタミンB2誘導体TNDの効果を検討されました。

<報告内容>

ダイオキシン類似化合物の一つであるベンゾピレンを用いて中毒させたラットに対するビタミンB2誘導体TNDの効果を検証しました。その結果、ベンゾピレンの投与は細胞に毒性を与え、軸索の変性による神経伝導速度の低下を引き起こし、しびれなどの神経異常を発生させる可能性があることがわかりました。一方、ミトコンドリア内のATP生産を促進するとされるTNDの投与は、ベンゾピレンの毒性によるミトコンドリア機能不全を抑制する、または機能不全となったミトコンドリアに作用してその機能を回復させることで、軸索の神経損傷を抑制または回復し、感覚異常の症状を改善する可能性が示されました。また、TNDの効果は、ビタミンBの誘導体である β -NMNよりも100倍低い濃度で観察されました。

九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野の冬野洋子先生は皮膚におけるタピナロフの抗炎症効果について検討されました。

<報告内容>

油症患者さんの皮膚では、ダイオキシン類により、AHRが過剰発現しています。AHRの受容体のリガンドである、タピナロフという薬剤は、乾癬やアトピー性皮膚炎の改善に効果があることがわかっています。皮膚に対して、抗炎症作用を持つタピナロフが、膠原病の細胞モデルでは、膠原病の誘因となる物質などを抑える可能性があることがわかりました。また、その作用にはAHRが関わっていることがわかりました。治療ターゲットとしてのAHRの研究を進めることで、油症患者さんの皮膚症状、炎症症状を軽快させることを期待しています。

九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センターの芦田美輪先生はダイオキシンと皮膚ガスの関連について検討されました。

<報告内容>

油症患者さんの体内の各臓器にはダイオキシン類が蓄積しています。皮膚では脂腺をはじめとする付属器に蓄積され、時に脂腺から毛包を介して排出されるとされています。皮膚からの排泄経路を解明し診断や治療開発につなげるために、皮膚表面から発せられる皮膚ガスの解析に取り組んでいます。前回、大きなピークを示した一部の主要成分で比較解析を実施しましたが、油症患者さん特有の成分を見出すに至りませんでした。今回は、多彩かつ膨大な皮膚ガス成分を網羅的に評価するため、これまでに収集したデータを機械学習によって解析し、血中ダイオキシン濃度との関連が考えられるいくつかの皮膚ガス成分を抽出しました。今後は対象者の数を拡充し、結果の検証を行っていく予定です。

福岡県保健環境研究所の平川周作先生は*In silico*ドッキングシミュレーションによるヒトチトクロームP450を介したダイオキシン類の代謝能評価について検討されました。

<報告内容>

油症患者さんの体内には特にダイオキシン類の一つである2,3,4,7,8-PeCDFが高濃度に蓄積していることが明らかになっています。本研究では、コンピューターを用いたシミュ

裏面もお読みください。→

レーションにより、体内における異物の代謝に関与する酵素であるチトクロームP450 (CYP) を介したダイオキシン類の代謝能評価を行いました。

ヒトの代謝酵素のうち、7種類のCYPについてコンピューターを用いたシミュレーションによりダイオキシン類(21種類)を代謝する能力を評価しました。各CYPとダイオキシン類のそれぞれの組み合わせについて、結合の仕方を表現するドッキング様式を解析した結果、7種類のCYPのうち2種類(CYP2A6及びCYP2B6)がダイオキシン類を代謝する能力を持っている可能性が示唆されました。

富山大学学術研究部の貝沼茂三郎先生はカネミ油症患者に対する漢方薬の研究に関してのこれまでとこれからについて発表されました。

<報告内容>

カネミ油症患者に対する漢方研究の発端は桂枝茯苓丸の構成生薬の一つである桂皮に抗酸化ストレス作用を有する知見が報告されたことに遡ります。そのデータを背景に桂枝茯苓丸の臨床研究が行われ、桂枝茯苓丸が油症患者の症状軽減の治療薬の一つになり得ると報告されました。一方で桂枝茯苓丸は倦怠感、皮膚や呼吸器症状に対しては有効ですが、痛みやしびれには効果が低いこともわかりました。また油症患者に対する漢方薬の実態調査では漢方薬を内服している患者が年々増加していることがわかりましたが、一方で漢方薬の効果が不明で服用していない患者さんが多くいることも判明しました。今後は漢方薬に関する様々な情報を油症患者さんに提供していくことが重要と考えています。

九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センターの辻学先生はPDE4阻害によるAHRシグナリングの調節機構について検討されました。

<報告内容>

芳香族炭化水素受容体(Aryl Hydrocarbon Receptor)は、リガンドが結合すると、細胞質から核内に移行して、標的遺伝子(CYP 1A1)のmRNAの発現を誘導します。この場合、核内に移行したAhRはARNTと複合体を形成します。今回、我々は、Phosphodiesterase (PDE) 4阻害薬であるジファミラストが、ヒト表皮細胞においてAhRの核内移行を誘導することを見出しました。そこで、ジファミラストによるCYP 1A1の発現の誘導を検討したところ、CYP 1A1の発現はむしろ低下していました。そこで、免疫沈降法を用いて核内AhRの複合体形成について解析したところ、ジファミラストによって核内に移行したAhRはARNTとは結合していないことが明らかとなりました。今回の結

果は、ダイオキシン類によるAhRシグナルの持続的な活性化に対して、PDE4阻害薬は抑制的に作用する機序を示唆しており、油症の新たな治療法となる可能性があります。

油症患者さんの死因調査を行って、健康被害を解析しています。

大阪大学大学院医学系研究科の小野塚大介先生はカネミ油症患者さんの死因について解析されました。

<報告内容>

我々はこれまで、油症患者さんを対象とした追跡調査を50年間実施して参りました。今後、追跡期間を55年間に延長し、油症患者の長期死亡の状況についてさらに検証を進めていくことが重要であると考えております。

そこで、55年間の追跡調査を実施し、関係機関の皆様にご協力をいただきながら、油症患者さんの情報を確認しているところです。その結果、追跡対象者1,664名のうち、2024年5月31日時点で生存の確認ができた者は797名(47.9%)、死亡の確認ができた者は737名(44.3%)、生死不明の者は130名(7.8%)でした。なお、追跡調査については現在も継続しておりますので、引き続きご協力いただきます様よろしくお願い申し上げます。

油症次世代調査 参加者募集中

令和6年度も調査を継続しております
ご協力よろしくお願いいたします

お問い合わせは
九州大学病院 油症ダイオキシン研究診療センター

電話：092-642-5211

漢方セミナーの動画(全4回)を YouTubeで配信しています

スマートフォンからご覧になる場合は
下記のQRコードを読み取ってください



九州大学病院 油症センターのホームページからもリンクしています
直接、YouTubeへアクセスされる方はこちらへ
-<https://www.youtube.com/watch?v=vwfx6xXN-po>(第1回目)

問い合わせ先：全国油症治療研究班 班長 中原 剛士(なかはら たけし)

〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1 九州大学医学部皮膚科学教室

TEL 092-642-5582/FAX 092-642-5600