

201234046A

平成24年度厚生労働科学研究費補助金
食品の安全確保推進研究事業

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24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 古江 増隆

平成25（2013）年3月

平成24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24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)

赤峰 昭文 (九州大学大学院歯学研究院口腔機能修復学講座歯科保存学研究分野 教授)

石橋 達朗 (九州大学大学院医学研究院眼科学分野 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 (九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター 准教授)

古賀 信幸 (中村学園大学栄養科学部 教授)

月森 清巳 (福岡市立こども病院 産科科長)

辻 博 (北九州津屋崎病院内科 部長)

徳永 章二 (九州大学病院メディカル・インフォメーションセンター 講師)

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)

中山 樹一郎 (福岡大学医学部皮膚科 教授)

長山 淳哉 (福岡工業大学環境科学研究所 客員研究員)

林 信太郎 (九州大学大学院医学研究院神経内科 助教)

平田 輝昭 (福岡県保健環境研究所 所長)

松本 主之 (九州大学大学院病態機能内科学 准教授)

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)

吉富 泉 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科口腔腫瘍治療学分野 助教)

吉村 健清 (福岡女子大学国際文理学部 教授)

吉村 俊朗 (長崎大学医歯薬学総合研究科保健学専攻 教授)

吉村 恵 (熊本保健科学大学大学院保健科学研究科 教授)

(五十音順)

研究協力者

- 東 晃一 (九州大学大学院病態機能内科学)
- 飯田 隆雄 ((財)北九州生活科学センター 理事)
- 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)
- 太田 千穂 (中村学園大学栄養科学部 講師)
- 大八木 保政 (九州大学大学院医学研究院神経内科 准教授)
- 岡元 冬樹 (福岡県保健環境研究所 生活化学課 技師)
- 梶原 淳睦 (福岡県保健環境研究所 生活化学課 課長)
- 片岡 恭一郎 (福岡県保健環境研究所 企画情報管理課 研究員)
- 神奈川 芳行 (東京大学大学院医学系研究科社会医学専攻 客員研究員)
- 川崎 五郎 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科口腔腫瘍治療学分野 准教授)
- 川崎 涼子 (長崎大学医歯薬学総合研究科保健学専攻 助教)
- 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)
- 吉良 潤一 (九州大学大学院医学研究院神経内科 教授)
- 久保 達彦 (産業医科大学公衆衛生学教室 講師)
- 小池 雄太 (九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター 助教)
- 古賀 沙緒里 (九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野 学術研究員)
- 櫻井 利彦 (福岡県保健環境研究所 企画情報管理課 課長)
- 里村 暁子 (九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター 助教)
- 清水 和宏 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学 准教授)
- 鈴木 邦裕 (九州大学大学院医学研究院呼吸器内科学分野)
- 高尾 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 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)
- 千々和 勝己 (福岡県保健環境研究所 保健科学部 部長)
- 塚谷 裕子 (福岡県保健環境研究所 計測技術課 研究員)
- 戸高 尊 (九州大学医学部 学術研究員)
- 飛石 和大 (福岡県保健環境研究所 計測技術課 研究員)
- 中川 礼子 (福岡県保健環境研究所 生活化学課 研究員)
- 橋口 勇 (九州大学大学院歯学研究院口腔機能修復学講座歯科保存学研究分野 准助教)
- 濱田 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 博仙 (福岡県保健環境研究所 生活化学課 専門研究員)
- 福士 純一 (九州大学病院整形外科 助教)
- 藤野 善久 (産業医科大学公衆衛生学教室 准教授)
- 堀川 和美 (福岡県保健環境研究所 病理細菌課 課長)
- 堀 就英 (福岡県保健環境研究所 生活化学課 専門研究員)
- 松本 伸哉 (東京大学大学院医学系研究科社会医学専攻 客員研究員)
- 宮脇 崇 (福岡県保健環境研究所 計測技術課 主任技師)
- 横山 哲也 (九州大学大学院医学研究院呼吸器内科学分野)

(五十音順)

目 次

I. 平成24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…………… 0 1
研究代表者 古江 増隆

II. 平成24年度分担研究報告書

01. 油症の健康影響に関する疫学的研究…………… 1 0
研究分担者 平田輝昭
研究協力者 櫻井利彦, 片岡恭一郎, 高尾佳子, 梶原淳睦
02. 油症認定患者追跡調査…………… 1 6
研究分担者 吉村健清
研究協力者 藤野善久, 久保達彦
03. 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…………… 2 3
研究分担者 赤峰昭文
研究協力者 橋口 勇
04. 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…………… 3 1
研究分担者 吉富 泉
研究協力者 川崎五郎
05. 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…………… 3 4
研究分担者 石橋達朗
06. 油症検診受診者における白内障手術既往に血中 PeCDF 濃度が及ぼす影響…………… 3 5
研究分担者 上松聖典
研究協力者 北岡 隆
07. 油症患者における骨密度の解析…………… 3 8
研究分担者 岩本幸英
研究協力者 福士純一
08. カネミ油症検診者の体重減少と成長ホルモン・骨密度の関係、及び
CK・アルドラーゼの経年変化について…………… 4 2
研究分担者 吉村俊朗
研究協力者 川崎涼子

09. 油症における免疫機能の検討…………… 5 1
 研究分担者 辻 博
10. 油症認定患者における抑制性サイトカイン IL-35 の検討…………… 5 6
 研究分担者 宇谷厚志
 研究協力者 小池雄太
11. 油症患者血中 Heat shock protein 27 の検討…………… 6 0
 研究分担者 宇谷厚志
 研究協力者 清水和宏, 小池雄太
12. 油症患者における血清アディポカイン濃度に関する研究…………… 6 3
 研究分担者 内 博史, 中山樹一郎
 研究協力者 里村暁子, 古賀沙緒里
13. 油症曝露による継世代健康影響に関する研究
 -油症患者より出生した次世代、次々世代の男児出生比率について-…………… 6 6
 研究分担者 月森清巳
14. 油症患者血液中の PCDF 類実態調査…………… 7 0
 研究分担者 平田輝昭
 研究協力者 梶原淳睦, 平川博仙, 堀 就英, 中川礼子
 高橋浩司, 岡元冬樹, 竹中重幸, 飛石和大
 塚谷裕子, 宮脇 崇, 櫻井利彦, 片岡恭一郎
 高尾佳子, 堀川和美, 千々和勝己, 戸高 尊, 飯田隆雄
15. 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…………… 8 1
 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
16. 油症についての疫学・統計学的研究
 -ロジスティック回帰による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、その1-…………… 8 8
 研究分担者 徳永章二
 研究協力者 赤羽 学, 今村知明
17. ダイオキシンが大腸上皮細胞に与える影響…………… 1 2 6
 研究分担者 松本主之
 研究協力者 東 晃一
18. ダイオキシンの末梢神経伝達機能および
 脊髄後角シナプス応答に対する作用機序の解析…………… 1 2 8
 研究分担者 吉村 恵

19. 大脳認知機能の客観的評価法の開発……………	1 3 0
研究分担者 林信太郎	
研究協力者 吉良潤一, 大八木保政	
20. ダイオキシン類によるマウス肺傷害モデルの作成とその解析……………	1 3 5
研究分担者 中西洋一	
研究協力者 濱田直樹, 横山哲也, 鈴木邦裕	
21. ダイオキシンによる肝臓ロイコトリエン B4 増加の機構解析……………	1 3 9
研究分担者 山田英之	
研究協力者 石井祐次, 武田知起	
22. 油症原因物質 2, 3, 4, 7, 8-pentachlorodibenzofuran の in vivo 毒性再評価……………	1 4 6
研究分担者 山田英之	
研究協力者 石井祐次, 武田知起	
23. 油症患者血液中 PCB 等追跡調査における分析法の改良および その評価に関する研究……………	1 5 3
研究分担者 平田輝昭	
研究協力者 梶原淳睦, 平川博仙, 堀 就英, 飛石和大 宮脇 崇, 戸高 尊, 飯田隆雄	
24. PCB149 代謝に関与する新たなチトクロム P450 分子種の解明……………	1 5 9
研究分担者 古賀信幸	
研究協力者 太田千穂	
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表……………	1 6 4

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-PCDF に関する項目を追加した新しい診断基準を作成した。2011 年度に新たに認定された 11 名を含めると、2012 年 12 月末における全認定患者数は 1, 972 名であった。油症患者の症状を把握し、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を検討した。また、体内に残存するダイオキシン類の改良測定方法・排泄方法や、様々な症状を緩和する方法を開発するために基礎的研究を行った。油症の諸症状を軽減する目的でクロレラの内服試験を実施した。歯科検診・皮膚科検診・眼科検診で、油症に特徴的な所見について検討した。骨密度・自己抗体検査・血清アディポカイン濃度・IL-35・Hsp27 などについてもダイオキシン類濃度との相関を検討した。ダイオキシン類の継世代影響を検討するために、次世代、次次世代の性差を検討した。基礎的研究では、1) ダイオキシン類による肺傷害モデルの研究、2) ダイオキシン類曝露によるメタボローム変動の解析、3) ダイオキシン類の末梢神経機能への影響の解析などを行った。

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 PCDF の混合中毒である油症が発生して 43 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 10 年が経過した。蓄積したデータを解析し、生体内でのダイオキシン類濃度の推移、油症患者の症状、検診検査項目との関連性について解析・検討を行い、これらの化学物質が油症の症状形成にいかに関与したかを確認する。また、体内に残存するダイオキシン類の

改良測定方法・排泄方法や、様々な症状を緩和する方法について開発するために、ダイオキシン類の患者生体内での半減期、代謝動態に対する解析や、基礎的研究も継続する。

(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診療研究センター（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. 臨床試験の解析

油症患者の様々な症状を軽減するために臨床試験を施行したが、現在その結果を解析中である。

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 PCBs, 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. 油症の次世代に及ぼす影響に関する検

討を行う。

4. 油症原因物質などの体外排泄促進に関する研究を行う。

5. 油症発症機構に関する基礎的研究を行う。

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/kakenhouku/index.html> にそれぞれ掲載している。

3. 油症認定患者追跡調査およびデータベースの構築

人体におけるダイオキシン類の健康影響を明らかにし、患者の予後改善に資する

ために、台湾油症、日本油症それぞれにおける死因追跡調査を継続して行った。油症一斉検診受診者の検診電子データの維持管理及び「全国油症検診集計結果」報告を継続的に実施している。2012 年度データベースには認定患者、1986 年度から 2011 年度検診までの検診受診者ならびに油症外来での検診情報を含めた 2,596 名が登録されている。

5. 油症患者検診結果

2011 年度に新たに認定された 11 名を含めると、2012 年 12 月末現在における全認定患者数は 1,972 名であった。2011 年度の油症検診は、559 名が受診し、認定者 357 名 (63.9%)、未認定者 202 名 (36.1%) であった。各科の検診においては、問診での症状の訴えは多いが、医師の診察により症状が認められたものの割合は低い項目が多く、近年の傾向と同様であった。平成 24 年度の福岡県における油症一斉検診時に歯科を受診した油症認定患者を対象に、辺縁性歯周炎罹患率ならびに口腔内色素沈着発現率を調べた結果、いずれも健常者に対して高い割合を示した。辺縁性歯周炎罹患率ならびに口腔内色素沈

着発現率とも、女性に比べて男性で、また、高齢者より若い世代で高い値を示した。油症地区における顎関節症の発症について検討するために、2012 年度長崎県地区における検診とその結果について検討した。油症検診を受診した 187 名中 9 名に顎関節症の症状が認められた。顎関節の症状として、疼痛、開口障害および顎関節雑音が認められた。発生率は 4.8% で、一般の顎関節症の発症と比較しほぼ同程度の発生率であった。皮膚科検診では油症特有の症状が残存している受診者が確認された。また、症状が軽微となってきた現状に即した皮膚の評価方法について検討を行った。眼科検診では、自覚症状では眼脂過多を訴えるものが多かったが、その程度は軽く、油症の影響とは考えにくかった。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と瞼板腺チーズ様分泌物は観察できなかった。油症検診受診者における網膜血管の高血圧性変化及び動脈硬化性変化を評価したところ、年齢が上がると有意に網膜細動脈硬化性変化が進むという結果が得られた。また認定患者において血清中性脂肪濃度が、未認定患者において高血圧症の有無が有意に関連した。また、2011 年度の一斉検診と油症外来での検診情報を含めた集計結果を示した。

患者の高齢化とともに、油症特有の症状に、加齢に伴う症状が加わる傾向にある。今後、注意深く観察を続ける必要がある。

6. 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 448 名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。女性の 32.3%、男性の 4.1%に YAM%70 未満の骨密度低下を認め、骨粗鬆症と判定された。末梢血ダイオキシン類濃度と骨密度との関連を解析すると、複数の異性体においてダイオキシン類濃度と骨密度との間に正の関連を認めた。

7. 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 23 年度の研究において、油症患者の症状と血中ダイオキシン類の半減期の関係とともに、体重および血中脂質濃度の即時的な影響を明らかにした。即時的な影響を取り除かれた半減期は、濃度に対する半減期ではなく、体内負荷量に対する半減期であった。本年度は、高濃度患者の一方向的減少だけでなく、低濃度患者の増加を含め、体内負荷量の変化量の変化を調査することとした。2, 3, 4, 7, 8-PeCDF が 50pg/g lipid 以上の患者では、平衡状態に高濃度側から接近していると考えられた。50pg/g lipid 未満の患者では、どちら側から接近しているのか判別がつかなかった。OCDD の変化量の変化に関しては、すべての濃度において、平衡状態に低濃度側から接近していると考えられた。そして、その平衡状態そのものが低下し続けていると考えられた。

8. カネミ油症検診者の体重減少と成長ホルモン・骨密度の関係、及び

CK・アルドラーゼの経年変化について
血清クレアチン・キナーゼ値や血清アルドラーゼ値の異常率は年々低下している。2009 年から 2011 年の長崎県カネミ油症検診者で検討した。身長、体重、橈骨遠位端の骨密度と踵の骨密度を測定し、骨型酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ、血清骨型アルカリフォスファターゼ、尿中血清 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチドと血液 PCB 濃度、血液 PCQ 濃度との関係を検討した。カネミ油症検診者において、男性では低身長、低体重を認めた。骨の種類により PCB の骨への影響が異なっていた。PCB は踵骨強度を低下させる可能性があるが、ソマトメジン C や成長ホルモンの関与は明らかではなかった。その影響に関しては、今後検討が必要である。

9. 油症認定患者追跡調査の基盤情報の

構築

油症検診データ、油症患者実態調査データを研究班申請手順に従い、許可を得て入手した。現在、追跡調査の情報収集に向けて、データファイルの照合、現地調査を実施し、生死確認、死因調査のための調査体制の構築を進めている。

10. 台湾油症追跡研究の最新の知見と台南プロジェクトについて

日本油症、台湾油症それぞれ事件発生から 44 年、33 年経過し、死因追跡調査が進んできた。今年度、台湾油症 30 年後の死亡調査結果が報告された。その結果、両油症事例は、ほぼ同じ食用油にダイオキシン類が混入して患者発生を見たにもかかわらず、悪性新生物死亡など、両事例の死因追跡調査の結果は必ずしも同じでないことが観察された。油症患者の健康管理、予後改善に資するためにも、両国の油症患者について注意深い追跡調査が不可欠である。

11. 油症についての疫学・統計学的研究

カネミ油症患者健康実態調査と一般成人を対象とした健康実態調査が平成 20 年度に実施され、これらの結果をもとに油症由来の疾病や症状の特性が赤羽ら (2011) により解析された。本研究ではロジスティック回帰を適用し、赤羽らの解析を発展させた統計解析を行った。ロジスティック回帰による解析ではオッズ比とその信頼区間という値で、関連の程度を定量的に評価する事ができる。さらに、年齢やライフスタイルといった交絡要因である可能性を持つ因子について統計学的に調整する事も可能である。男女別に解析したところ、一部の疾病において男女間で関連の程度と強さ (統計学的有意性) に異なった結果が得られた。今回解析の対象とした対照の集団は油症患者集団と年齢分布が全体としてはほぼ一致しているが、粗オッズ比と調整オッズ比を比較

したところ、一部の疾病では交絡要因を統計学的に調整する事の重要性が示唆された。今後、さらに詳細な解析を行う。

1 2. 油症における免疫機能の検討

2012 年度福岡県油症一斉検診を受診し、免疫機能検査に同意が得られた 251 例について抗核抗体を構成する特異自己抗体である抗 Sm 抗体、抗 RNP 抗体、抗セントロメア抗体および抗 DNA 抗体を測定し、血中 PCB 濃度および血中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度との関連について検討した。抗セントロメア抗体を油症患者 3 例、観察者 1 例の計 4 例と最も多く認め、次いで抗 DNA 抗体を油症患者 2 例に認めた。抗セントロメア抗体と血中 PCB 濃度あるいは血中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度との関連については、血中 PCB 低濃度群に比べ高濃度群において抗セントロメア抗体の出現を有意に高頻度に認めた。

1 3. 油症患者における血清アディポカイン濃度に関する研究

油症患者 232 名および健常者 96 名を対象に、アディポカインである RBP4, resistin, PAI-1, IGF-1, IL-6, TNF- α の血清濃度を ELISA 法で測定した。油症患者の血清 RBP4 濃度は、健常者に較べ有意に上昇していた。一方他のアディポカイン濃度は油症患者と健常人とに差はなかった。ダイオキシン類によってアディポカインの産生バランスが障害され、油症患者の耐糖能異常に関与している可能性があると考えられ、今後さらに検討を行う予定である。

1 4. 油症認定患者における抑制性サイトカイン IL-35 の検討

新規のヘルパー T 細胞サブセットのひとつである Th17 細胞表面に、ダイオキシン類の受容体である AhR が発現していることが報告され、その機能が注目されている。以前我々は、長崎県玉之浦地区油症認定患者において、血清中 IL-17 値の

上昇を見出した。今回我々は、AhR を発現する、もう一つの T 細胞サブセットである Treg 細胞から産生され、抑制性サイトカインとして機能している IL-35 に関して検討を行った。その結果、油症認定患者 26 名、健常人 26 名において血清中 IL-35 はそれぞれ 76.0 ± 15.7 pg/ml、 51.0 ± 16.2 pg/ml と、有意差 ($p < 0.01$) をもって油症患者で高値をしめした。

1 5. 油症患者血中 Heat shock protein 27 の検討

高 PCB 血症を示すカネミ油症患者は PCB による酸化ストレスの影響を受けているが、酸化ストレスは Heat shock protein (Hsp) に誘導をかけると考えられている。今回、Hsp の中で Hsp27 に注目し、油症認定患者と正常健常人血清を用いて Hsp27 を測定した。油症認定患者 39 名、健常人 39 名において血清 Hsp27 値は油症認定患者で 2.58 ± 0.91 ng/ml、対照群では 6.49 ± 2.14 ng/ml の値を示し有意差を認めなかった。

1 6. 油症曝露による継世代健康影響に関する研究

カネミ油症発生後に油症患者より出生した次世代、次々世代の男児の占める割合(男児出生比率)について検討した。対象は油症発生後に児を得た油症患者 437 例(次世代 572 例、次々世代 344 例)とした。油症患者、なかでも 20 歳未満で油症に曝露した患者が母親となった場合には、出生した児(次世代)の男児出生比率(男児数を男児数と女児数の和で除したもの)は 0.450 と低い傾向 ($p = 0.06$) を示し、さらにこの次世代が母親となった場合の児(次々世代)の男児出生比率は 0.348 と一般集団の値 (0.514) と比較して有意に低値 ($p = 0.02$) を示した。一方、油症に曝露した患者が父親となった場合には、次世代、次々世代の男児出生比率は一般集団と比較して差異はなかった。これらの成績から、カネミ油症患者、なかでも女系

の次世代、次々世代では男児出生が減少する継代的な健康影響がある可能性が示された。今後、このカネミ油症曝露による男児出生が減少する機序を明らかにするとともに、カネミ油症発症後に油症患者から出生した次世代のみならず、その次々世代においても健康状態を注意深く見守ることが重要であると考えられた。

17. 油症患者血液中 PCB 等追跡調査における分析法の改良およびその評価に関する研究

油症認定患者は体内のダイオキシン、PCB 濃度が高いため PCB 代謝活性が変化していると推察されている。PCB の代謝物である水酸化 (OH) PCB を測定するため血液中ダイオキシン及び PCB 類一斉分析法の精製工程を検討し、OH-PCB 類を同時に測定できる分析法を開発した。本分析法を用い平成 22 年度油症一斉検診の油症認定患者 (総数 230 名) の一部 (180 名) の血液中 OH-PCB 濃度を測定した結果、油症認定患者の血液中総 OH-PCB 濃度は一般人の約 4 倍であり、最も濃度の高い OH-PCB 異性体は 4-OH-CB187 であることが明らかになった。油症認定患者の血液中 OH-PCB 濃度と臨床症状との関係の解明並びにダイオキシン、PCB 類との関連を解析する予定である。

18. 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明らかにした。平成 23 年度 (2011 年) は、未認定者 202 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 76 名の血液中ダイオキシン類濃度を測定した。平成 23 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 Total TEQ (WHO2005) は 73pg/g lipid、2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度の平均は 110pg/g lipid であった。平成 13 年から 23 年の 11 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 703 名で、油症認定患者 (1972 名) の約 36% の血液中ダイオキシン類濃度を測定した。内訳は男性 337 名、女性 366 名、平均年齢は 68.1 歳、血液中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度の平均は 140pg/g lipid であった。受診認定患者の血液中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度の分布は 2.7~1800pg/g lipid と広範囲であるが、約 50% の患者は 50pg/g lipid 以下であった。また、男性より女性の方が血液中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度が高い傾向にあった。

19. ダイオキシンの末梢神経伝達機能および脊髄後角シナプス応答に対する作用機序の解析

ダイオキシンの慢性投与によってラット末梢神経のなかで触などの情報を伝える Ab 線維の伝導速度を減弱させたが、脊髄内膠様質でのシナプス応答には顕著な変化が見られないことが明らかになった。

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) ダイオキシン類によるマウス肺傷害モデルの作成とその解析

マウスに Benzo[a]pyrene を経気管的に投与することにより、気道分泌物が増加するマウスモデルを作成した。ダイオキシン類による肺傷害の動物実験モデルとして有用と考えられるが、常に一定した病変を作成できるレベルまでには到達しておらず、安定したモデルの作成を目指して検討を進めている。また、麦門冬湯により油症患者の呼吸器症状が改善した報告を受けて、同モデルにおける麦門冬湯の効果を検討したが、気管支肺胞洗浄液中の総細胞数の低下を認めたものの、効果は限定的であり、更なる検討が必要と考えられた。

2) ダイオキシンによる肝臓ロイコトリエン B4 増加の機構解析

昨年度の研究により、ラットへの

2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD; 60 mg/kg) の経口投与が、尿・糞および組織中のメタボロームプロファイルを大きく変動させることを見出した。本研究では、それらの中で肝臓のロイコトリエン B4 (LTB4) 増加に着目し、その発現機構ならびに毒性との関連性を検討した。LTB4 の合成および代謝酵素の発現に及ぼす TCDD の影響を解析した結果、アラキドン酸を LTA4 に変換する 5-lipoxygenase (5-LOX) の誘導と、LTA4 を LTC4 に変換する LTC4 synthase の減少が観察され、これらは代表的な急性毒性である肝肥大の発現とほぼ相関した。一方、LTB4 代謝酵素である cytochrome P450 4F1 には有意な変化は観察されなかった。肝と同様な変動は肺においては観察されず、TCDD による影響は肝臓に特異性が高いことが示唆された。リガンド親和性が異なるダイオキシン受容体 (AhR) を有する二系統のマウス (C57BL/6J: 高親和性、DBA/2J: 低親和性) への TCDD 曝露による 5-LOX 発現変動を解析したところ、C57BL/6J マウスでより低用量より誘導が観察された。以上の成果から、TCDD は肝臓において AhR 依存的な 5-lipoxygenase の誘導、ならびに LTC4 synthase の減少を介して LTB4 を蓄積させ、これが肝障害の発現あるいは増悪に寄与する可能性が見出された。

3) 油症原因物質

2, 3, 4, 7, 8-pentachlorodibenzofuran の in vivo 毒性再評価

我々は、妊娠ラットへの

2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) 曝露により、周産期児の脳下垂体 luteinizing hormone (LH) が低下し、これを起点として精巣の性ホルモン合成系低下ならびに成長後の交尾行動障害が惹起されることを実証している。本研究では、油症原因物質である PenCDF が TCDD と同様に LH 低下を起点として交尾行動障害を惹起しうるかを検証すると共に、

上記の胎児障害や急性毒性に対する 50% 効果量 (ED_{50}) および TCDD に対する相対毒性強度 (RelE-P/T) を算出し、両種の毒性強度を正確に評価した。PenCDF (1-1,000 mg/kg) または TCDD (0.05-60 mg/kg) 母体曝露により、胎児脳下垂体 LH および精巣・性ホルモン合成系の用量依存的な低下が観察され、この低下と合致して出生雄児の交尾行動障害が惹起された。このことから、PenCDF も TCDD と同様に胎児脳下垂体 LH 低下を起点として児の性成熟を障害することが示唆された。両ダイオキシンによる障害の ED_{50} を基に RelE-P/T を算出したところ、 $RelE-P/T=0.016-0.06$ となり、ダイオキシン毒性の評価に汎用されている毒性等価係数での PenCDF 毒性 ($TEF=0.3$) よりもかなり低いことが判明した。一方、急性毒性である消耗症に対しても、TCDD および PenCDF 間で予想以上の毒性差が認められたもの ($RelE-P/T=0.058-0.145$)、胎児毒性に比較すると TEF に近い傾向を示した。以上の成果から、今回の指標で見ると、PenCDF も TCDD と共通した in vivo 毒性を示すが、毒性によっては TEF との乖離が大きいことが明らかになった。

4) PCB149代謝に関与する新たなチトクロムP450分子種の解明

PCBの代謝(水酸化反応)には、チトクロムP450のCYP1A、CYP2BおよびCYP2A酵素が関与することが知られている。本年度は、新たにCYP3A酵素の関与を明らかにするため、CYP3A酵素の誘導剤(DEX)および阻害剤(KCZ)を用いてPCB149の代謝に及ぼす影響を調べた。DEX前処理ラット肝ミクロゾーム(Ms)を用いて、PCB149代謝を調べたところ、未処理Msに比べ、5-OH体の顕著な増加と4,5-diOH体の新たな生成が観察された。さらに、これら代謝物の増加は、CYP3A1タンパクの顕著な増加とよく一致した。また、阻害剤KCZを添加したところ、5-OH体と4,5-diOH体の生成

が強く阻害された。これらの結果から、ラットにおけるPCB149代謝には、CYP2B1とともに、CYP3A1が関与することが示唆された。

2 1. ダイオキシンが大腸上皮細胞に与える影響

ダイオキシンが大腸上皮細胞に与える影響を研究するための基礎実験として、ヒト結腸癌由来細胞株 HCT-116 を用いた実験を開始した。大腸癌の化学予防効果を有するスリダクは、ヒト結腸癌由来細胞株 HCT-116 の増殖を抑制すること、細胞周期の G0/G1 期へ拘束されること、さらにこれらの作用が Wnt/ β カテニン系への影響を介することが確認できた。今後、同細胞培養系を用いて、ダイオキシンの影響を検討する予定である。

2 2. 大脳認知機能の客観的評価法の開発

PCB, PCDF, dioxin による神経障害は感覚神経障害が主であり、末梢神経障害によるものと考えられている。油症患者では、末梢神経障害の客観的指標であるアキレス腱反射の低下を認める人数は経時的に減少する一方、自覚的感覚異常は発症時には 39.1 %であったものが、33 年後には 59.4 %と増加しており客観的感覚障害と自覚的感覚障害に乖離がある。この一因として大脳レベルの感覚認知機能の変化が考えられる。今回、手触り(テクスチャー)弁別課題を用いて得られた脳磁界反応を記録することにより、大脳レベルの感覚認知機能に関わる脳活動を客観的に評価する方法を試みた。方法：対象は健常成人 11 名。テクスチャーを実験的に再現した刺激を用いて右母指を刺激し、テクスチャー弁別課題に伴う刺激誘発脳磁界を計測。得られた脳磁波形について解析し、電流源を推定して脳 MRI 上に重畳した。結果：両大脳半球に低周波 (5 Hz 以下) の刺激誘発脳磁界を認めた。刺激の弁別をしている時は、していない時に

比べて、右頭頂部に強い脳活動を認め、これがテクスチャー弁別に関与している脳活動であると考えられた。電流源は右大脳半球の二次体性感覚野 (SII)、側頭頭頂接合部 (TPJ) に同定された。結論：脳磁図によって、テクスチャー弁別に関わる脳活動を同定することができた。今後、定量的マーカーを確立することで、皮膚受容器～末梢神経～大脳感覚認知機構という油症患者の異常感覚に関与する経路を、網羅的に評価できると期待される。

2 3. 油症検診受診者における白内障手術既往に血中 PeCDF 濃度が及ぼす影響

油症検診受診者 181 名について、白内障手術既往の有無に対して以下の 4 要因、すなわち (1) 性別、(2) 年齢、(3) 認定区分、(4) 血中 PeCDF 濃度が影響するかを知るために、それぞれの因子において単変量解析を行った。その結果、年齢が白内障手術既往の要因となることがわかった。性別、認定区分、血中 PeCDF 濃度は白内障手術施行に影響しなかった。

D. 結論

検診結果では、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。血中ダイオキシン類濃度測定が開始してから 10 年経過し、結果の蓄積、解析が進んでいる。2012 年度は、ダイオキシン類濃度と骨密度・膠原病に関する自己抗体検査・血清アディポカイン濃度・IL-35・Hsp27 などの相関について検討を行った。

次世代、次次世代への影響を調べるために、カネミ油症患者から出生した児、あるいはその次の世代の性差を検討した。油症患者の PeCDF 血中レベルの時間的変化の解析、2008 年度に実施された油症患者実態調査の結果と PeCDF 濃度の測定結果を用いた調査項目や症状と PeCDF 濃度の関係の解析も進めている。基礎的実験では、ダイオキシンが及ぼす呼吸器症状の病態解明・ダイオキシンに

よるメタボローム変動・ダイオキシン類の末梢神経への影響などについて、知見が集積してきている。

このように、継続的に油症患者の臨床症状を把握しダイオキシン濃度との関連を分析・評価、また基礎実験でダイオキシンが生体に及ぼす影響・作用機序を研究することにより、総合的にダイオキシン類（短期・長期）暴露による影響の解明、また新しい治療薬の発見・開発につながると考える。

E. 健康危険情報

なし。

分担研究報告書

油症の健康影響に関する疫学的研究

研究分担者	平 田 輝 昭	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
	片 岡 恭一郎	福岡県保健環境研究所	企画情報管理課 研究員
	高 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	生活化学課 課長

研究要旨 2011 年度の油症検診は、559 名が受診し、認定者 357 名 (63.9%)、未認定者 202 名 (36.1%) であった。各科の検診においては、問診での症状の訴えは多いが、医師の診察により症状が認められたものの割合は低い項目が多く、近年の傾向と同様であった。

A. 研究目的

油症に関する検診情報は、1985 年度に全国油症治療研究班（当時中村学園大学長倉恒匡徳班長）により、統一検診票を用いた一斉検診（以下、検診とする）が実施されて以降、当研究所にて一元管理することになった。

本研究では、検診情報の管理を行い、受診者の臨床所見や血液データの傾向を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

検診は、全国で統一された検診票を用い、全国 11（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）の追跡調査班において、年 1 回もしくは複数回行われている。検診終了後、全追跡調査班から福岡県追跡調査班へ検診票の写しが送付され、集められた検診票はデータ入力業者により電子データ化された後、当研究所へ搬入される。搬入後、個人照合及びデータチェックを行い、データを確定する。確定したデータは、1986 年以降の検診情報を蓄積

したデータベースへ登録し、次年度、各追跡調査班へ送付する。送付した検診データベースは、検診現場において、過去の症状の確認等に用いられる。また、匿名化した検診情報は、研究班内の他研究者に用いられている。

全国での検診に加え、油症外来での検診も行われており、この情報も一元管理している。今回報告する集計結果は、油症外来で行われた検診情報も含めたものである。

（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 21-3 号（1）平成 22 年 5 月 10 日承認）。

C. 研究結果及び考察

受診者の内訳を表 1 に示す。2011 年度は、559 名が受診し（油症外来での受診者 8 名を含む）、認定者は 357 名 (63.9%)、未認定者は 202 名 (36.1%)、男性は 262 名 (46.9%)、女性は 297 名 (53.1%) であった。年齢階級別では、70～79 歳が一番多

く、次いで、60～69 歳、50～59 歳の順で多く、50 歳以上は全体の 8 割以上 (80.1%) を占めていた。

表 2 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 (71.9%)、関節痛 (68.0%)、その他 (67.3%) 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 (66.7%)、胸部レ線 (30.9%)、心電図 (29.2%) が高かった。

表 3 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、癬痕化、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 (51.7%) は半数以上が訴えており、次いで、かつての色素沈着 (31.1%) の訴えが多かった。他覚所見は、黒色面皰の有所見率が最も高く (16.3%)、その他の項目の有所見率は 1 割未満であった。

表 4 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 10.7% で、他覚所見の中で最も有所見率の高い、瞼板腺嚢胞形成は 2.8% で、症状を示す人の割合は少なかった。

表 5 に歯科検診の集計結果を示す。主訴、口腔所見については、有を、色素沈着所見は、+、++、+++ を所見有とし、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、上嘴唇粘膜と下嘴唇粘膜を口唇粘膜として集計した。主訴は 32.4% が訴えており、その他、歯痛、歯肉出血の訴えが多かった。口腔所見の有所

見率は、辺縁性歯周炎 (42.0%)、歯肉炎 (26.4%) が高く、それら以外の項目は、4% 未満と低かった。色素沈着の有所見率は、歯肉の色素沈着 (30.4%) が高く、それ以外は、1 割未満であった。

D. 結論

2011 年度の油症検診受診者は、50 歳以上で 8 割以上を占めており、発生から 40 年以上経過し、受診者の年齢が高くなっている事がうかがえた。各科の検診については、これまでの報告と同様、自覚症状や問診、主訴については、訴えが多いものの、他覚所見については、有所見率は低い項目が多かった。

E. 研究発表

1. 論文発表
なし

F. 知的財産権の出願・登録状況
なし

表 1 2011 年度検診受診者内訳

	総数						認定						未認定					
	総数		男性		女性		総数		男性		女性		総数		男性		女性	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
総数	559	100.0	262	100.0	297	100.0	357	100.0	173	100.0	184	100.0	202	100.0	89	100.0	113	100.0
0-9 歳	4	0.7	3	1.1	1	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4	2.0	3	3.4	1	0.9
10-19 歳	11	2.0	5	1.9	6	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	11	5.4	5	5.6	6	5.3
20-29 歳	2	0.4	0	0.0	2	0.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.0	0	0.0	2	1.8
30-39 歳	18	3.2	9	3.4	9	3.0	3	0.8	3	1.7	0	0.0	15	7.4	6	6.7	9	8.0
40-49 歳	76	13.6	42	16.0	34	11.4	41	11.5	23	13.3	18	9.8	35	17.3	19	21.3	16	14.2
50-59 歳	112	20.0	45	17.2	67	22.6	68	19.0	28	16.2	40	21.7	44	21.8	17	19.1	27	23.9
60-69 歳	115	20.6	57	21.8	58	19.5	82	23.0	42	24.3	40	21.7	33	16.3	15	16.9	18	15.9
70-79 歳	149	26.7	64	24.4	85	28.6	110	30.8	50	28.9	60	32.6	39	19.3	14	15.7	25	22.1
80-89 歳	71	12.7	36	13.7	35	11.8	52	14.6	26	15.0	26	14.1	19	9.4	10	11.2	9	8.0
90 歳以上	1	0.2	1	0.4	0	0.0	1	0.3	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

