

表13-1. 食道・胃・腸・肛門の病気 (男性)

疾病等	油症患者 罹患人数 (%)	対照集団 罹患人数 (%)	OR (crude)	P*	OR (adjusted for age †)	P	OR (adjusted for age and life style ‡)	P
食道がん	1 (0.2)	2 (0.3)	0.52 (0.05 to 5.74)	0.59	- (-)		- (-)	
胃がん	14 (2.5)	10 (1.7)	1.47 (0.65 to 3.33)	0.36	1.78 (0.77 to 4.09)	0.18	1.40 (0.57 to 3.44)	0.46
大腸がん	11 (2.0)	10 (1.7)	1.15 (0.48 to 2.72)	0.76	1.31 (0.55 to 3.14)	0.55	0.87 (0.33 to 2.30)	0.78
大腸ポリープ	89 (16.2)	60 (10.5)	1.65 (1.16 to 2.34)	<0.01	1.83 (1.28 to 2.64)	<0.01	1.99 (1.35 to 2.95)	<0.001
慢性胃炎	66 (12.0)	38 (6.6)	1.92 (1.26 to 2.91)	<0.01	1.99 (1.30 to 3.03)	<0.01	1.99 (1.27 to 3.14)	<0.01
胃潰瘍	94 (17.1)	61 (10.7)	1.73 (1.22 to 2.44)	<0.01	1.71 (1.20 to 2.42)	<0.01	1.69 (1.16 to 2.46)	<0.01
十二指腸潰瘍	82 (14.9)	47 (8.2)	1.96 (1.34 to 2.86)	<0.001	1.93 (1.32 to 2.84)	<0.001	2.02 (1.34 to 3.06)	<0.001
腸閉塞	10 (1.8)	7 (1.2)	1.49 (0.56 to 3.96)	0.42	1.58 (0.59 to 4.21)	0.36	1.44 (0.50 to 4.13)	0.49
下痢	203 (36.9)	215 (37.6)	0.97 (0.76 to 1.24)	0.81				
便秘	160 (29.1)	116 (20.3)	1.61 (1.23 to 2.12)	<0.001				
腹部膨満感	107 (19.5)	41 (7.2)	3.13 (2.14 to 4.58)	<0.0001				
痔疾	164 (29.8)	154 (26.9)	1.15 (0.89 to 1.50)	0.28				

\* ロジスティック回帰が適用できない場合は Fisher 正確検定により検定。† 年齢、年齢の2乗項により調整。‡ 年齢、BMI、喫煙本数、飲酒量、歩行時間とそれらの2乗項により調整。データセットの問題により、年齢などの調整ができなかった場合がある。

表 13-2. 食道・胃・腸・肛門の病気 (女性)

疾病等	油症患者 罹患人数 (%)	対照集団 罹患人数 (%)	OR (crude)	P*	OR (adjusted for age †)	P	OR (adjusted for age and life style ‡)	P
食道がん	0 (-)	0 (-)	- (-)	.	- (-)		- (-)	
胃がん	5 (0.9)	2 (0.3)	2.77 (0.54 to 14.33)	0.22	3.04 (0.58 to 15.81)	0.19	- (-)	
大腸がん	4 (0.7)	11 (1.7)	0.40 (0.13 to 1.25)	0.11	0.43 (0.13 to 1.35)	0.15	- (-)	
大腸ポリープ	50 (8.6)	31 (4.8)	1.85 (1.16 to 2.94)	<0.01	1.97 (1.23 to 3.15)	<0.01	2.28 (1.37 to 3.79)	<0.01
慢性胃炎	62 (10.7)	43 (6.7)	1.66 (1.10 to 2.49)	0.01	1.65 (1.10 to 2.48)	0.02	1.58 (1.01 to 2.47)	0.04
胃潰瘍	53 (9.1)	42 (6.6)	1.43 (0.94 to 2.18)	0.10	1.43 (0.93 to 2.18)	0.10	1.56 (0.98 to 2.49)	0.06
十二指腸潰瘍	31 (5.3)	20 (3.1)	1.75 (0.98 to 3.10)	0.06	1.68 (0.94 to 3.01)	0.08	1.64 (0.87 to 3.12)	0.13
腸閉塞	16 (2.8)	3 (0.5)	6.01 (1.74 to 20.74)	<0.01	6.11 (1.77 to 21.12)	<0.01	6.52 (1.81 to 23.42)	<0.01
下痢	185 (31.8)	202 (31.6)	1.01 (0.80 to 1.29)	0.92				
便秘	296 (50.9)	271 (42.3)	1.41 (1.13 to 1.77)	<0.01				
腹部膨満感	171 (29.4)	85 (13.3)	2.72 (2.04 to 3.64)	<0.0001				
痔疾	147 (25.3)	123 (19.2)	1.42 (1.09 to 1.87)	0.01				

\* ロジスティック回帰が適用できない場合は Fisher 正確検定により検定。† 年齢、年齢の 2 乗項により調整。‡ 年齢、BMI、喫煙本数、飲酒量、歩行時間とそれらの 2 乗項により調整。データセットの問題により、年齢などの調整ができなかった場合がある。

表14-1. 血液・リンパの病気 (男性)

疾病等	油症患者 罹患人数 (%)	対照集団 罹患人数 (%)	OR (crude)	P*	OR (adjusted for age †)	P	OR (adjusted for age and life style ‡)	P
白血病	1 (0.2)	1 (0.2)	1.04 (0.06 to 16.67)	0.98	- (-)		- (-)	
悪性リンパ腫	1 (0.2)	4 (0.7)	0.26 (0.03 to 2.32)	0.23	- (-)		- (-)	
高脂血症	66 (12.0)	52 (9.1)	1.36 (0.93 to 2.00)	0.11	1.37 (0.93 to 2.02)	0.11	1.70 (1.13 to 2.58)	0.01
貧血	56 (10.2)	22 (3.8)	2.83 (1.71 to 4.71)	<0.0001	2.86 (1.72 to 4.78)	<0.0001	3.00 (1.74 to 5.17)	<0.0001
リンパ節の腫大	14 (2.5)	2 (0.3)	7.44 (1.68 to 32.91)	<0.01	7.35 (1.66 to 32.58)	<0.01	7.42 (1.64 to 33.66)	<0.01

\* ロジスティック回帰が適用できない場合は Fisher 正確検定により検定。† 年齢、年齢の2乗項により調整。‡ 年齢、BMI、喫煙本数、飲酒量、歩行時間とそれらの2乗項により調整。

表14-2. 血液・リンパの病気 (女性)

疾病等	油症患者 罹患人数 (%)	対照集団 罹患人数 (%)	OR (crude)	P*	OR (adjusted for age †)	P	OR (adjusted for age and life style ‡)	P
白血病	0 (-)	0 (-)	- (-)	.	- (-)		- (-)	
悪性リンパ腫	1 (0.2)	7 (1.1)	0.16 (0.02 to 1.27)	0.08	- (-)		- (-)	
高脂血症	87 (15.0)	50 (7.8)	2.08 (1.44 to 3.00)	<0.0001	2.18 (1.49 to 3.18)	<0.0001	2.36 (1.57 to 3.54)	<0.0001
貧血	153 (26.3)	128 (20.0)	1.43 (1.09 to 1.87)	<0.01	1.41 (1.07 to 1.86)	0.01	1.40 (1.03 to 1.90)	0.03
リンパ節の腫大	17 (2.9)	9 (1.4)	2.11 (0.93 to 4.78)	0.07	2.03 (0.90 to 4.61)	0.09	1.60 (0.65 to 3.93)	0.31

\* ロジスティック回帰が適用できない場合は Fisher 正確検定により検定。† 年齢、年齢の2乗項により調整。‡ 年齢、BMI、喫煙本数、飲酒量、歩行時間とそれらの2乗項により調整。

表 15. 子宮・卵巣・婦人科系の病気 (女性)

疾病等	油症患者 罹患人数 (%)	対照集団 罹患人数 (%)	OR (crude)	P*	OR (adjusted for age †)	P	OR (adjusted for age and life style ‡)	P
子宮がん	9 (1.5)	12 (1.9)	0.82 (0.34 to 1.97)	0.66	0.81 (0.33 to 2.01)	0.65	- (-)	
卵巣がん	2 (0.3)	1 (0.2)	2.21 (0.20 to 24.41)	0.52	- (-)		- (-)	
乳がん	12 (2.1)	10 (1.6)	1.33 (0.57 to 3.10)	0.51	1.37 (0.58 to 3.20)	0.47	- (-)	
子宮内膜症	32 (5.5)	34 (5.3)	1.04 (0.63 to 1.71)	0.88	0.97 (0.58 to 1.59)	0.89	1.06 (0.62 to 1.81)	0.84
子宮筋腫	86 (14.8)	102 (15.9)	0.92 (0.67 to 1.25)	0.58	0.89 (0.65 to 1.22)	0.48	0.99 (0.70 to 1.40)	0.97
卵巣のう腫	22 (3.8)	21 (3.3)	1.16 (0.63 to 2.13)	0.63	1.05 (0.57 to 1.96)	0.87	0.97 (0.49 to 1.94)	0.94
月経困難症	97 (16.7)	73 (11.4)	1.56 (1.12 to 2.16)	<0.01	1.49 (1.06 to 2.08)	0.02	1.47 (1.02 to 2.12)	0.04
不正出血	52 (9.0)	44 (6.9)	1.33 (0.88 to 2.02)	0.18	1.31 (0.86 to 2.00)	0.21	1.23 (0.76 to 1.97)	0.40
月経不順	81 (13.9)	82 (12.8)	1.10 (0.79 to 1.53)	0.56	1.06 (0.76 to 1.48)	0.74	1.02 (0.70 to 1.49)	0.91
過多月経	82 (14.1)	35 (5.5)	2.84 (1.88 to 4.29)	<0.0001	2.70 (1.78 to 4.11)	<0.0001	2.48 (1.58 to 3.88)	<0.0001
過少月経	28 (4.8)	7 (1.1)	4.58 (1.98 to 10.56)	<0.001	4.29 (1.85 to 9.97)	<0.001	3.39 (1.38 to 8.34)	<0.01

\* ロジスティック回帰が適用できない場合は Fisher 正確検定により検定。† 年齢、年齢の 2 乗項により調整。‡ 年齢、BMI、喫煙本数、飲酒量、歩行時間とそれらの 2 乗項により調整。

表16. 前立腺・男性機能に関する病気（男性）

疾病等	油症患者 罹患人数 (%)	対照集団 罹患人数 (%)	OR (crude)	P*	OR (adjusted for age †)	P	OR (adjusted for age and life style ‡)	P
前立腺がん	10 (1.8)	17 (3.0)	0.60 (0.27 to 1.33)	0.21	0.76 (0.34 to 1.70)	0.50	0.71 (0.30 to 1.66)	0.42
前立腺肥大	62 (11.3)	78 (13.6)	0.80 (0.56 to 1.15)	0.23	0.95 (0.65 to 1.40)	0.81	1.02 (0.67 to 1.54)	0.93
男性不妊	6 (1.1)	1 (0.2)	6.30 (0.76 to 52.48)	0.09	- (-)		- (-)	
インポテンツ	24 (4.4)	14 (2.4)	1.82 (0.93 to 3.55)	0.08	1.91 (0.97 to 3.77)	0.06	2.15 (1.04 to 4.45)	0.04

\* ロジスティック回帰が適用できない場合は Fisher 正確検定により検定。† 年齢、年齢の2乗項により調整。‡ 年齢、BMI、喫煙本数、飲酒量、歩行時間とそれらの2乗項により調整。

表 17-1. 骨・関節の病気 (男性)

疾病等	油症患者 罹患人数 (%)	対照集団 罹患人数 (%)	OR (crude)	P*	OR (adjusted for age †)	P	OR (adjusted for age and life style ‡)	P
椎間板ヘルニア	89 (16.2)	59 (10.3)	1.68 (1.18 to 2.39)	<0.01	1.68 (1.18 to 2.39)	<0.01	1.78 (1.22 to 2.61)	<0.01
骨粗鬆症	13 (2.4)	11 (1.9)	1.23 (0.55 to 2.78)	0.61	1.53 (0.67 to 3.51)	0.31	1.89 (0.79 to 4.53)	0.16
骨の変形	45 (8.2)	18 (3.1)	2.74 (1.57 to 4.80)	<0.001	3.10 (1.76 to 5.48)	<0.0001	3.20 (1.73 to 5.92)	<0.001
ガングリオン	18 (3.3)	4 (0.7)	4.80 (1.62 to 14.29)	<0.01	4.84 (1.62 to 14.44)	<0.01	5.06 (1.65 to 15.47)	<0.01
痛風	49 (8.9)	47 (8.2)	1.09 (0.72 to 1.66)	0.68	1.08 (0.71 to 1.65)	0.71	1.24 (0.78 to 1.96)	0.36
関節痛	194 (35.3)	69 (12.1)	3.97 (2.92 to 5.40)	<0.0001				
骨痛	28 (5.1)	0 (0.0)	- (-)	<0.0001				
肩こり	274 (49.8)	212 (37.1)	1.69 (1.33 to 2.14)	<0.0001				
腰痛	374 (68.0)	277 (48.4)	2.26 (1.78 to 2.89)	<0.0001				

\* ロジスティック回帰が適用できない場合は Fisher 正確検定により検定。† 年齢、年齢の 2 乗項により調整。‡ 年齢、BMI、喫煙本数、飲酒量、歩行時間とそれらの 2 乗項により調整。データセットの問題により、年齢などの調整ができなかった場合がある。

表17-2. 骨・関節の病気（女性）

疾病等	油症患者 罹患人数(%)	対照集団 罹患人数(%)	OR (crude)	P*	OR (adjusted for age †)	P	OR (adjusted for age and life style ‡)	P
椎間板ヘルニア	49 (8.4)	16 (2.5)	3.59 (2.02 to 6.39)	<0.0001	3.55 (1.99 to 6.34)	<0.0001	3.95 (2.09 to 7.49)	<0.0001
骨粗鬆症	115 (19.8)	59 (9.2)	2.43 (1.74 to 3.40)	<0.0001	3.11 (2.17 to 4.45)	<0.0001	2.94 (1.98 to 4.35)	<0.0001
骨の変形	110 (18.9)	42 (6.6)	3.33 (2.28 to 4.84)	<0.0001	3.75 (2.54 to 5.53)	<0.0001	3.44 (2.24 to 5.28)	<0.0001
ガングリオン	30 (5.2)	26 (4.1)	1.29 (0.75 to 2.20)	0.36	1.29 (0.75 to 2.22)	0.36	1.35 (0.73 to 2.49)	0.34
痛風	16 (2.8)	3 (0.5)	6.01 (1.74 to 20.74)	<0.01	6.34 (1.81 to 22.13)	<0.01	5.19 (1.35 to 19.90)	0.02
関節痛	272 (46.8)	121 (18.9)	3.78 (2.92 to 4.88)	<0.0001				
骨痛	71 (12.2)	11 (1.7)	7.96 (4.17 to 15.18)	<0.0001				
肩こり	386 (66.4)	342 (53.4)	1.72 (1.37 to 2.17)	<0.0001				
腰痛	411 (70.7)	307 (48.0)	2.62 (2.07 to 3.32)	<0.0001				

\* ロジスティック回帰が適用できない場合は Fisher 正確検定により検定。† 年齢、年齢の2乗項により調整。‡ 年齢、BMI、喫煙本数、飲酒量、歩行時間とそれらの2乗項により調整。データセットの問題により、年齢などの調整ができなかった場合がある。

表 18-1. 皮膚・爪の病気 (男性)

疾病等	油症患者 罹患人数 (%)	対照集団 罹患人数 (%)	OR (crude)	P*
皮膚がん	1 (0.2)	0 (0.0)	- (-)	0.49
ざ瘡	189 (34.4)	69 (12.1)	3.82 (2.81 to 5.19)	<0.0001
毛孔の開大・面皰	134 (24.4)	14 (2.4)	12.84 (7.30 to 22.59)	<0.0001
色素沈着	158 (28.7)	3 (0.5)	76.45 (24.22 to 241.31)	<0.0001
爪の変形	208 (37.8)	64 (11.2)	4.83 (3.53 to 6.59)	<0.0001
粉瘤	110 (20.0)	11 (1.9)	12.75 (6.78 to 23.99)	<0.0001
粘液嚢腫	16 (2.9)	0 (0.0)	- (-)	<0.0001
裳蹠膿疱症	14 (2.5)	6 (1.0)	2.46 (0.94 to 6.46)	0.07
湿疹がしやすい	190 (34.5)	58 (10.1)	4.68 (3.38 to 6.46)	<0.0001
皮膚の掻痒	248 (45.1)	141 (24.7)	2.51 (1.95 to 3.24)	<0.0001
乾燥肌	90 (16.4)	36 (6.3)	2.91 (1.94 to 4.37)	<0.0001
脱毛	82 (14.9)	37 (6.5)	2.53 (1.69 to 3.81)	<0.0001
白斑	15 (2.7)	13 (2.3)	1.21 (0.57 to 2.56)	0.63
紫斑	49 (8.9)	32 (5.6)	1.65 (1.04 to 2.62)	0.03

\* ロジスティック回帰が適用できない場合は Fisher 正確検定により検定した。データセットの問題により、年齢などの調整ができなかった。



表18-2. 皮膚・爪の病気（女性）

疾病等	油症患者 罹患人数(%)	対照集団 罹患人数(%)	OR (crude)	P*
皮膚がん	7 (1.2)	2 (0.3)	3.89 (0.80 to 18.80)	0.09
ざ瘡	213 (36.7)	89 (13.9)	3.58 (2.71 to 4.74)	<0.0001
毛孔の開大・面皰	141 (24.3)	24 (3.8)	8.22 (5.25 to 12.90)	<0.0001
色素沈着	201 (34.6)	15 (2.3)	22.04 (12.85 to 37.82)	<0.0001
爪の変形	219 (37.7)	93 (14.5)	3.56 (2.70 to 4.69)	<0.0001
粉瘤	102 (17.6)	15 (2.3)	8.87 (5.09 to 15.45)	<0.0001
粘液嚢腫	18 (3.1)	2 (0.3)	10.20 (2.36 to 44.15)	<0.01
裳臍膿疱症	14 (2.4)	6 (0.9)	2.61 (1.00 to 6.83)	0.05
湿疹ができやすい	256 (44.1)	73 (11.4)	6.12 (4.56 to 8.21)	<0.0001
皮膚の掻痒	293 (50.4)	141 (22.0)	3.60 (2.81 to 4.61)	<0.0001
乾燥肌	145 (25.0)	58 (9.1)	3.34 (2.40 to 4.64)	<0.0001
脱毛	78 (13.4)	14 (2.2)	6.93 (3.88 to 12.39)	<0.0001
白斑	30 (5.2)	14 (2.2)	2.43 (1.28 to 4.64)	<0.01
紫斑	86 (14.8)	60 (9.4)	1.68 (1.18 to 2.39)	<0.01

\* ロジスティック回帰が適用できない場合は Fisher 正確検定により検定した。データセットの問題により、年齢などの調整ができなかった。

表19-1. アレルギー疾患（男性）

疾病等	油症患者 罹患人数 (%)	対照集団 罹患人数 (%)	OR (crude)	P*
アトピー性皮膚炎	21 (3.8)	23 (4.0)	0.95 (0.52 to 1.73)	0.86
アレルギー性鼻炎	94 (17.1)	96 (16.8)	1.02 (0.75 to 1.40)	0.89
花粉症	108 (19.6)	122 (21.3)	0.90 (0.67 to 1.20)	0.48
喘息	55 (10.0)	37 (6.5)	1.61 (1.04 to 2.48)	0.03
蕁麻疹	66 (12.0)	60 (10.5)	1.16 (0.80 to 1.69)	0.42
食物アレルギー	27 (4.9)	25 (4.4)	1.13 (0.65 to 1.97)	0.67
薬物アレルギー	29 (5.3)	12 (2.1)	2.60 (1.31 to 5.14)	<0.01

\* ロジスティック回帰が適用できない場合は Fisher 正確検定により検定した。データセットの問題により、年齢などの調整ができなかった。

表19-2. アレルギー疾患（女性）

疾病等	油症患者 罹患人数 (%)	対照集団 罹患人数 (%)	OR (crude)	P*
アトピー性皮膚炎	42 (7.2)	27 (4.2)	1.77 (1.08 to 2.91)	0.02
アレルギー性鼻炎	144 (24.8)	114 (17.8)	1.52 (1.15 to 2.00)	<0.01
花粉症	132 (22.7)	147 (23.0)	0.99 (0.75 to 1.29)	0.92
喘息	67 (11.5)	33 (5.2)	2.40 (1.55 to 3.70)	<0.0001
蕁麻疹	125 (21.5)	121 (18.9)	1.18 (0.89 to 1.56)	0.26
食物アレルギー	62 (10.7)	41 (6.4)	1.75 (1.16 to 2.63)	<0.01
薬物アレルギー	68 (11.7)	42 (6.6)	1.89 (1.26 to 2.82)	<0.01

\* ロジスティック回帰が適用できない場合は Fisher 正確検定により検定した。データセットの問題により、年齢などの調整ができなかった。

表 20-1. 膠原病（男性）

疾病等	油症患者 罹患人数 (%)	対照集団 罹患人数 (%)	OR (crude)	P*
関節リウマチ	9 (1.6)	5 (0.9)	1.89 (0.63 to 5.66)	0.26
全身エリテマトーデス	0 (0.0)	0 (0.0)	- (-)	.
強皮症	2 (0.4)	0 (0.0)	- (-)	0.24
皮膚筋症	2 (0.4)	1 (0.2)	2.08 (0.19 to 23.05)	0.55
シューグレン症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	- (-)	.
ベーチェット病	1 (0.2)	1 (0.2)	1.04 (0.06 to 16.67)	0.98

\* ロジスティック回帰が適用できない場合は Fisher 正確検定により検定した。データセットの問題により、年齢などの調整ができなかった。

表 20-2. 膠原病（女性）

疾病等	油症患者 罹患人数 (%)	対照集団 罹患人数 (%)	OR (crude)	P*
関節リウマチ	35 (6.0)	14 (2.2)	2.87 (1.53 to 5.38)	<0.01
全身エリテマトーデス	2 (0.3)	2 (0.3)	1.10 (0.15 to 7.85)	0.92
強皮症	2 (0.3)	0 (0.0)	- (-)	0.23
皮膚筋症	2 (0.3)	1 (0.2)	2.21 (0.20 to 24.41)	0.52
シューグレン症候群	4 (0.7)	1 (0.2)	4.43 (0.49 to 39.75)	0.18
ベーチェット病	1 (0.2)	0 (0.0)	- (-)	0.48

\* ロジスティック回帰が適用できない場合は Fisher 正確検定により検定した。データセットの問題により、年齢などの調整ができなかった。

表 2 1 - 1. その他の病気 (男性)

疾病等	油症患者 罹患人数 (%)	対照集団 罹患人数 (%)	OR (crude)	P*
全身倦怠感	322 (58.5)	42 (7.3)	17.82 (12.47 to 25.47)	<0.0001
手足のしびれ	294 (53.5)	84 (14.7)	6.67 (5.01 to 8.88)	<0.0001
体がつる	172 (31.3)	48 (8.4)	4.97 (3.51 to 7.02)	<0.0001
のどがつる	14 (2.5)	4 (0.7)	3.71 (1.21 to 11.34)	0.02
筋肉の痛み	135 (24.5)	60 (10.5)	2.78 (1.99 to 3.86)	<0.0001
体がむくむ	122 (22.2)	15 (2.6)	10.58 (6.10 to 18.36)	<0.0001

\* ロジスティック回帰が適用できない場合は Fisher 正確検定により検定した。データセットの問題により、年齢などの調整ができなかった。

表 2 1 - 2. その他の病気 (女性)

疾病等	油症患者 罹患人数 (%)	対照集団 罹患人数 (%)	OR (crude)	P*
全身倦怠感	353 (60.8)	78 (12.2)	11.16 (8.35 to 14.90)	<0.0001
手足のしびれ	248 (42.7)	96 (15.0)	4.22 (3.21 to 5.54)	<0.0001
体がつる	232 (39.9)	51 (8.0)	7.68 (5.52 to 10.69)	<0.0001
のどがつる	34 (5.9)	5 (0.8)	7.89 (3.07 to 20.32)	<0.0001
筋肉の痛み	162 (27.9)	69 (10.8)	3.20 (2.35 to 4.36)	<0.0001
体がむくむ	215 (37.0)	45 (7.0)	7.77 (5.49 to 10.99)	<0.0001

\* ロジスティック回帰が適用できない場合は Fisher 正確検定により検定した。データセットの問題により、年齢などの調整ができなかった。

## 分担研究報告書

### ダイオキシンの大腸上皮細胞に与える影響

研究分担者 松本 主之 九州大学大学院病態機能内科学 准教授  
研究協力者 東 晃一 九州大学大学院病態機能内科学

**研究要旨** ダイオキシンの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/ $\beta$  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。

#### A. 研究目的

ダイオキシンが大腸癌発生のリスクか否かは未だ不明である。CA-AhR 受容体に影響を及ぼし、gain of function による腫瘍化の可能性が推測される。一方で、Wnt/ $\beta$  カテニンシグナル系に対して抑制的に作用し抗腫瘍効果を有する可能性もある。そこで、これらの疑問点を明らかにするための基礎実験を開始した。ダイオキシンが大腸癌細胞に与える影響を検証するための実験系として、ヒト結腸癌由来細胞株 HCT-116 を用いることが妥当か否かを、同細胞株に対するスリダク代謝物の影響をみることで検討した。スリダクは、大腸腺腫症患者に対して大腸腺腫増大抑制効果が証明されている非ステロイド性消炎鎮痛薬である。

#### B. 研究方法

ヒト結腸癌由来細胞株 HCT-116 を用いて、スリダク代謝物である sulfide 体および sulfone 体の影響を検討した。検討方法として、細胞増殖数、Flowcytometry を用いた細胞周期の確認、Wnt/ $\beta$  カテニンシグナル伝達経路の主要な転写因子である TCF7L2 の発現に及ぼす効果、および同シグナル伝達系の標的遺伝子である c-myc と cyclin D1 発現に及ぼす効果を検討した。

TCF7L2 の発現はヒト TCF7L2 遺伝子の 5' 上流領域 -1306 ~ -1bp (ベースペア) を含むルシフェラーゼレポーターベクターをトランスフェクションし、ルシフェラーゼ活性を測定した。その他の蛋白発現は western blotting を用いて測定した。

#### C. 研究結果

sulfide 体、sulfone 体それぞれ 100  $\mu$ M の濃度で投薬し、72 時間後までの増殖をみたところ、いずれも 48 時間後より有意に増殖を抑制し、時間依存性の効果がみられた。また、10  $\mu$ M、50  $\mu$ M、100  $\mu$ M の濃度で 72 時間後の細胞数を比較したところ、50  $\mu$ M から有意に増殖を抑制し、濃度依存性の効果を認めた。

細胞周期の解析結果では、sulfide 体により G0/G1 期の割合が有意に増加し、S 期・G2/M 期の割合が有意に減少していた。sulfone 体においても同様の傾向がみられたが、有意差はなかった。

一方、Wnt/ $\beta$  カテニンシグナル伝達経路の TCF7L2 の発現は、sulfide 体、sulfone 体の投与により有意に抑制されていた。そこで TCF7L2 のプロモーター活性への影響を検討したところ、コントロールでは時間依存性にプロモーター活性の上昇がみられたのに対し、sulfide 体および sulfone

体投与によるプロモーター活性への効果はみられなかった。

標的遺伝子のうち c-myc については、sulfide 体、sulfone 体ともに発現を抑制する傾向がみられた。cyclinD1 についても c-myc より弱いながら同様の傾向を示した。

#### D. 考察

本研究では、大腸癌由来の培養細胞を用いて、非ステロイド性消炎鎮痛薬であるスリンダクの代謝体の抗腫瘍効果を検討した。その結果、sulindac sulfide 体と sulfone 体は、いずれもヒト結腸癌由来細胞株 HCT-116 の増殖を抑制すること、および sulindac sulfide 体により、細胞周期の G0/G1 期へ拘束されることが確認できた。一般に sulfide 体はプロスタグランジン産生抑制作用を有しないと考えられており、非ステロイド性消炎鎮痛薬の抗腫瘍効果がプロスタグランジン非依存性に発現する可能性が示唆された。

一方、5. Wnt/ $\beta$ -カテニンシグナル伝達経路の標的遺伝子である c-myc や cyclin D1 の発現を抑制する傾向が認められた。また、これらの抑制は Wnt/ $\beta$ カテニンシグナル伝達経路の主要な転写因子である TCF7L2 の発現抑制を介すること、さらに興味深いことに、TCF7L2 の発現抑制は転写抑制によるものではなく、TCF7L2 の分解亢進に起因する可能性が示唆された。

本年度の研究結果から、ヒト結腸癌由来細胞株 HCT-116 を用いた培養系の実験により、ダイオキシシが大腸上皮細胞へ及ぼす影響を検討することが可能と考えられた。今後、ダイオキシシを用いた検討を行う予定である。

#### E. 結論

HCT-116 の細胞培養系を用いることで、ダイオキシシが大腸上皮細胞に与える影響を検討することが可能である。

#### 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

研究分担者 吉村 恵 熊本保健科学大学大学院保健科学研究科 教授

**研究要旨** 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 A $\beta$ 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。

#### A. 研究目的

油症患者の症状の一つに手足の痺れや感覚鈍麻などの感覚神経の異常が報告され、その原因として末梢および脊髄後角における感覚情報処理の何らかの異常が考えられた。そこで、脊髄後角におけるシナプス伝達の可塑的变化を明らかにするため、ダイオキシン慢性投与ラットから脊髄スライスに後根を付した標本作製し、後根刺激によって誘起されるシナプス応答の変化を明らかにすることを目的とした。

#### B. 研究方法

ダイオキシン 30 mg/Kg を経口投与したラットから麻酔下に脊髄を摘出し、脊髄スライスに後根を付した標本作製した。脊髄後角の膠様質細胞からパッチクランプ記録を行い、後根の電気刺激によって誘起されるシナプス応答を解析した。

(倫理面への配慮)

ダイオキシンの経口投与は一度のみで、行

動的には何ら異常を認めなかった。また、脊髄スライスの作製には麻酔薬を使用しておこない、ラットは殆どストレスを感じていないと考えられる。脊髄摘出後は心、大動脈を切断し出血死に至らしめた。

#### C. 研究結果

正常ラット膠様質細胞から記録を行い、膜電位 -70 mV で興奮性シナプス応答 (EPSC) の頻度と振幅をモデルラットのそれらと比較検討したが、有意な差は認められなかった。次に膜電位 0 mV で抑制性シナプス応答 (IPSC) の比較を行ったが、振幅および頻度には有意な差は見られなかった。自発性応答に加えて後根刺激によって誘起される興奮性および抑制性応答の変化を調べた。有髄の A $\delta$ 線維や無髄の C 線維刺激によって誘起される EPSC と IPSC を膠様質細胞から記録し、それぞれの振幅について検討した。A $\delta$ 線維刺激によって潜時の短い EPSC が、C 線維刺激によって線維の長い EPSC が記録さ

れた。それぞれの振幅を正常ラットのそれと比較検討したが有意な差は認められなかった。次いで、IPSC に付いても調べたがその振幅に関してはいずれも有意な差は見られなかった。

#### D. 考察

本年度は脊髄後角におけるシナプス応答の可塑的な変化について脊髄スライスに後根を付した標本を用いて検討した。しかし、EPSCおよびIPSCいずれも有意な変化を見いだすことは出来なかった。この原因の一つとして、今回記録を行った膠様質細胞は主にA $\delta$ とC線維の入力を受けており、A $\beta$ 線維からの入力は少ない。そのためA $\beta$ 線維の伝導速度の低下による影響が少なかったのかも知れない。A $\beta$ 線維は膠様質よりIII層以下の深部に入力しているため、深層の細胞からの記録が必要と考えられる。また、A $\beta$ 線維は細いA $\delta$ 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。例えば長く正座したときにみられる脚の痺れやジンジンする感じなどである。この症状は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容易に脊髄内での可塑的な変化を引き起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ものと考えられる。今後、膠様質のみでなく深層の細胞からも記録を行い、脊髄内においても異常が惹起されて

いるか否かを詳細に調べる必要がある。

#### E. 結論

正常とダイオキシン投与ラット脊髄スライス標本を用い、脊髄膠様質細胞から記録を行い、脊髄内での可塑的な変化を検討したが、少なくとも膠様質細胞では有意な変化は見られなかった。

#### F. 研究発表

なし。

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。



## 分担研究報告書

## 大脳認知機能の客観的評価法の開発

研究分担者 林 信太郎 九州大学大学院医学研究院神経内科 助教  
 研究協力者 吉良 潤一 九州大学大学院医学研究院神経内科 教授  
 大八木 保政 九州大学大学院医学研究院神経内科 准教授

**研究要旨** 目的：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。

## A. 研究目的

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。油症患者の神経診察において、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発症時 34.8%、11 年後 34.6%、33 年後 17.4%と経時的に減少し、正常対照でのアキレス腱反射低下 14.6%に近くなっていた<sup>1-5)</sup>。一方、自覚的感覚異常は発症時には 39.1 %であったものが、11 年後には 46.2 %、33 年後には 59.4 %と増加している。即ち、客観的に評価される末梢神経障害は改善しているのに、自覚的感覚障害は経時的に増悪するという乖離が認められている。この乖離の原因として、皮膚受容器

の障害や大脳レベルの感覚認知機能の変化が考えられる。これまで、ダイオキシン中毒患者の感覚神経の電気生理学的評価には、末梢神経の電気刺激を用いた神経伝導検査が行われてきたが<sup>6-10)</sup>、この検査法では皮膚受容器の障害や大脳レベルの感覚認知機能の変化をとらえることができず、新たな検査方法の開発が必要である。そこで、昨年度は、電気刺激ではなく、触覚刺激で皮膚を刺激して得られた脳磁界反応を記録することにより、皮膚受容器を含めた末梢神経の伝導を客観的に評価する方法を開発した<sup>11)</sup>。今年度は、これに加えて、大脳レベルでの感覚認知機構の評価を行うため、脳磁図を用いて手触り(テクスチャー)の感覚認知に関与する脳活動を同定

することを試みた。

## B. 研究方法

対象は健常成人 11 名。テクスチャーの弁別に関わる脳活動を検出するため、ピエゾ型非磁性触覚刺激装置 (KGS 社製) にて、右母指を刺激し、306-ch 全頭型脳磁計 (Elekta, Neuromag) を用いて、脳活動を記録した。ピエゾ型非磁性触覚刺激装置は 2.4 mm の等間隔で配列され先端が丸みを帯びたプラスチック製 2×4 ピンから構成されており、各ピンの直径は 1.3 mm で点字様に配置されている (図 1)。1500 ms の間に、各ピンを 15 回連続で突出・後退させて皮膚を圧迫し、テクスチャーを実験的に再現した。今回の実験では、二種類の実験刺激を用いた。一つ目は、ピンが規則的な時間間隔 (100ms) で突出・後退する「規則的刺激」で、これは滑らかな手触りを再現したものである。もう一つは、ピンが不規則な時間間隔 (40ms~160ms) で突出・後退する「不規則的刺激」であり、これは粗い手触りを再現したものである。2 種類の刺激をランダムに 100 回施行し、被験者には、「規則的」か「不規則的」かの弁別を行ってもらった。脳磁図は、サンプリング周波数 1 kHz、周波数帯域 0.1-330 Hz で記録し、各刺激につき 100 回加算平均し、誘発される脳誘発磁界を記録した。記録をオフラインで解析し、得られた誘発磁界を脳 MRI に重畳し、脳活動の発生源を推定した。

(倫理面での配慮)

個人情報とは原則的に検証の対象としていないが、個人のプライバシーが侵害されぬよう配慮した。

## C. 研究結果

両大脳半球にテクスチャー認知に関連する考えられる低周波 (5 Hz 以下) の誘発磁界を認めた。刺激の弁別をしている時は、していない時に比べて、右頭頂部の脳磁図センサーにおいて、刺激開始後 1200ms~2000ms の時間

帯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 (図 2)。この脳活動を minimal norm estimation (MNE) 法<sup>12)</sup>を用いて、脳活動の発生源を解析し、脳 MRI に重畳したところ、右大脳半球の二次体性感覚野 (SII) から側頭頭頂接合部 (TPJ) に同定された (図 3)。

## D. 考察

テクスチャーを実験的に再現した皮膚刺激を用いて、テクスチャー弁別に関与する脳磁界活動を検出することが出来た。また、その発生源は、二次体性感覚野 (SII) と側頭頭頂接合部 (TPJ) に同定された。動物実験や、ヒトの機能的 MRI 研究によって、SII がテクスチャー弁別に関与することが報告されており<sup>13-14)</sup>、今回の結果の妥当性を示唆した。過去に TPJ とテクスチャー弁別との関連を示した研究報告はないが、刺激の時間的情報の認知に関与していることを示唆する報告があり<sup>15)</sup>、テクスチャー認知とは「物体表面に触れたとき、時間的間隔が変化する一連の触振動入力を認知すること」という観点から、関連性が示唆された。今回、時間的・空間的に解像度が高い、脳磁計を用いたことで、これまで明らかになっていなかった、テクスチャー認知に関わる TPJ の活動を同定できた可能性がある。近年、「急性疾患の通常経過あるいは創傷の治癒に要する妥当な時間を超えて持続する痛み」である、所謂「慢性疼痛」において、大脳レベルの認知機構の関与を示唆する研究報告が相次いでいる。機能的 MRI を用いた研究では、機械的侵害刺激を加えた場合、慢性疼痛患者群においては visual analog scale (VAS) において健常者群よりも強い痛みが観察されたにもかかわらず、末梢からの痛みの主な中枢である視床の活動性は検出されず、一次体性感覚野 (SI)、SII、帯状回、運動野、補足運動野の活動が出現する事が報告されている<sup>16)</sup>。即ち、慢性疼痛患者では、大脳レベルで疼痛認知機構が変化しており、こ

れが、通常の急性疼痛の治癒期間を超えて持続する痛みの一因となっていることが示唆されている。冒頭で述べたように、油症患者では、異常感覚の一次的な原因と考えられる末梢神経障害は、客観的には経時的に改善しているものの、主観的な異常感覚の割合はむしろ増加している。この現象は、慢性疼痛と類似している点があり、油症患者においても、大脳レベルの感覚認知機構が変容した結果、末梢神経障害の程度からは説明のつかない主観的異常感覚を生じている可能性がある。従って、今回から開発を試みている、脳磁図を用いた大脳感覚認知機構の評価方法は、油症患者における主観的異常感覚のメカニズムを探る上で有用であると考えられる。今回、テクスチャー弁別に関与する脳活動を抽出することができたが、定量的なマーカーとして確立するには至っていない。今後は、脳活動部位(SII, TPJ)の時系列的な信号強度を抽出し、定量化することを試みていく。また、大脳レベルでの感覚認知機構を評価する上で、テクスチャー弁別以外の高次感覚処理に関しても検討が必要であり、今回は実験装置の制約から、テクスチャー弁別を実験課題として用いたが、今後は新たに刺激装置を開発し、より多面的に大脳感覚認知機能を評価することを計画している。昨年開発した、触覚刺激を用いた sensory evoked magnetic fields(SEF)の検査と併用することで、皮膚受容器～末梢神経～大脳感覚認知機構という異常感覚に関与する経路を網羅的に評価することが可能になり、油症患者における異常感覚のメカニズムを解明することに貢献することが期待される。

## E. 結論

テクスチャー弁別刺激を用いて、大脳レベルの感覚認知機構を定量的に評価することを試みた。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～大脳という油症患者の異常感覚に関与する経路を、非侵襲的かつ客観的に評価できると期待される。

## F. 文献

- 1) 黒岩ら：福岡医誌 60: 462-463, 1969
- 2) 岩下ら：福岡医誌 68: 139-144, 1977
- 3) 柴崎ら：福岡医誌 72: 230-234, 1981
- 4) 古谷ら：福岡医誌 96: 152-156, 2005
- 5) 重藤ら：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 19 年度 総括・分担研究報告書, 2008
- 6) Michalek JE, et al: Neurotoxicology 22: 479-490, 2001
- 7) Thömke F, et al: Acta Neurol Scand 100: 1-5, 1999
- 8) Barbieri S, et al: Neuroepidemiology 7: 29-37, 1988
- 9) Chia LG, et al: J Neurol Neurosurg Psychiatry 48: 894-901, 1985
- 10) Murai Y, et al: Neurology 21: 1173-1176, 1971
- 11) 重藤ら：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「感覚認知機能の客観的評価法の開発」, 平成 23 年度 分担研究報告書, 2012
- 12) Hämaläinen MS & Ilmoniemi RJ: Medical & biological engineering & computing 32: 35-42, 1994
- 13) Romo R, et al: Neuron 38: 649-57, 2003
- 14) Simões-Franklin C, et al: Hum Brain Mapp 32:1067-80, 2011
- 15) Battelli L, et al: Trends Cogn Sci 11:204-10, 2007
- 16) Ikemoto T, et al: Pain Research 18: 137-144, 2003

G. 研究発表

なし

H. 知的所有権の取得状況

なし