

201327044A

平成25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25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 古江 増隆

平成26（2014）年3月

平成25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25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)

石橋 達朗 (九州大学大学院医学研究院眼科学分野 教授)

今福 信一 (福岡大学医学部皮膚科 准教授)

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)

江崎 幹宏 (九州大学大学院病態機能内科学 講師)

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)

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)

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 (諫早総合病院歯科口腔外科 部長、
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 客員研究員)

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)
小野塚 大介 (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)
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)
鍬塚 大 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学 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)
小木曾 俊孝 (福岡県保健環境研究所 生活化学課 技師)
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)
謝 篤傑 (熊本保健科学大学大学院保健科学研究科)
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)
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)
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 専門研究員)
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 保健科学部 部長心得)
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 (奈良県立医科大学 健康政策医学講座 専修生)
峯 嘉子 (九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター 助教)
宮脇 崇 (福岡県保健環境研究所 計測技術課 主任技師)
村田 さつき (福岡県保健環境研究所 生活化学課 主任技師)

(五十音順)

目 次

I. 平成25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25年度分担研究報告書

01. 患者の実態把握と情報発信に関する研究…………… 0 9
研究代表者 古江増隆
02. 油症認定患者追跡調査…………… 4 3
研究分担者 吉村健清
研究協力者 藤野善久, 久保達彦
03. 油症の健康影響に関する疫学的研究…………… 4 7
研究分担者 平田輝昭
研究協力者 高尾佳子, 小野塚大介, 櫻井利彦, 梶原淳睦
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…………… 5 5
研究分担者 石橋達朗
05. 油症検診受診者におけるマイボーム腺の形態…………… 5 6
研究分担者 上松聖典
研究協力者 北岡 隆
06. 油症患者における唾液の性状に関する研究…………… 6 0
研究分担者 吉富 泉
研究協力者 川崎五郎
07. 油症患者における骨密度の解析…………… 6 2
研究分担者 岩本幸英
研究協力者 福土純一
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…………… 6 6
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に関する研究…………… 7 6
 研究分担者 辻 博
10. 油症患者における血中Surfactant proteinに関する検討…………… 8 1
 研究分担者 中西洋一, 徳永章二
 研究協力者 濱田直樹
11. 油症認定患者におけるIL-26の検討…………… 8 7
 研究分担者 宇谷厚志
 研究協力者 鋤塚 大
12. 油症認定患者におけるIL-33の検討…………… 9 2
 研究分担者 宇谷厚志
 研究協力者 峯 嘉子
13. アダパレン臨床試験の概要…………… 9 7
 研究分担者 内 博史, 今福信一
 研究協力者 里村暁子, 古賀沙緒里
14. 油症曝露による継世代健康影響に関する研究
 - 油症患者から出生した児のアレルギー性疾患発症に関する検討…………… 1 0 1
 研究分担者 月森清巳
15. 油症患者血液中のPCDF類実態調査…………… 1 0 6
 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, 高橋浩司,
 村田さつき, 新谷依子, 小木曾俊孝, 竹中重幸,
 飛石和大, 塚谷裕子, 宮脇 崇, 櫻井利彦,
 高尾佳子, 世良暢之, 堀川和美, 戸高 尊
16. 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 1 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, 小木曾俊孝,
 飛石和大, 宮脇 崇, 戸高 尊, 飯田隆雄
17. カネミ油症患者のダイオキシン類の体内負荷量変化率と
 AhRのSNPの関係に関する研究…………… 1 2 0
 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

18. 油症患者におけるAhR遺伝子多型に関する研究·····	1 2 5
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, 古江増隆, 内 博史	
19. 大脳感覚認知機能の標準化解析法の開発·····	1 3 3
研究分担者 林信太郎	
研究協力者 吉良潤一, 大八木保政	
20. 「クロレラ服用と血中ダイオキシン濃度との関連」の検証解析·····	1 3 7
研究分担者 徳永章二	
21. ダイオキシンが大腸上皮細胞に与える影響·····	1 4 4
研究分担者 江崎幹宏	
研究協力者 東 晃一	
22. PCB101代謝に関与する新たなチトクロムP450分子種の解明·····	1 4 6
研究分担者 古賀信幸	
研究協力者 太田千穂	
23. 2, 3, 7, 8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin による leukotriene B4 蓄積の毒性学的意義の検討·····	1 5 1
研究分担者 山田英之	
研究協力者 石井祐次, 武田知起	
24. ダイオキシン長期投与による末梢神経伝導速度に対する作用の解析·····	1 5 8
研究分担者 吉村 惠	
研究協力者 謝 篤傑	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表·····	1 5 9

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。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。2012 年度に新たに認定された 41 名、同居家族認定者と認定された 171 名を含めると、2013 年 12 月末における全認定患者数は 2, 251 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実施したアダパレンの外用試験の結果を検討した。認定患者追跡調査実施のための調査ファイルの基盤整備を進めた。2012 年度油症一斉検診受診者 664 名の情報収集・管理を行い所見を把握した。歯科検診・眼科検診で、油症に特徴的な所見について検討した。血液中ダイオキシン類濃度を測定し解析した。骨密度・自己抗体検査・血中 Surfactant Protein・IL-26・IL-33 などについて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、次世代のアレルギー性疾患発症について検討した。Arylhydrocarbon Receptor (AhR) 遺伝子多型とダイオキシン類の半減期との関係、油症患者健康実態調査 (2008 年度実施) の症状との関係を解析した。大脳感覚認知機能の解析方法の標準化を行った。クロレラ内服の臨床試験のデータを検証解析した。基礎的研究では、1) ダイオキシンが大腸上皮細胞に与える影響についての研究、2) PCB101 代謝に関与する新たなチトクロム P450 分子種の解明、3) 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin による leukotriene B4 蓄積の毒性学的意義の検討、4) ダイオキシン長期投与による末梢神経伝導速度に対する作用の解析などを行った。また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平成 26 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 PCDF の混合中毒である油症が発生して 45 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 11 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かに寄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。

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平成 26 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 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

研究班申請手順に従い、油症検診データ、油症患者実態調査データを許可を得て入手した。現在、データファイルの照合、油症相談員担当地区での認定患者現状調査を終了し、その結果をもとに相談員情報に基づいた油症認定患者の一元化ファイルを作成した。現在、生死確認、死因調査のための最終調査基盤ファイルの構築を進めている。しかし、昨今の個人情報保護法の強化のため、住民票取得に困難が予想されるので、現在、同意書の取得に向け、具体的方法を関係機関と協議している状況にある。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。2013 年度データベースには認定患者、1986 年度から 2012 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 1774 名（認定＋未認定検診受

診者）が登録されている。

4. 患者の実態把握と情報発信に関する研究

カネミ油症患者の意見を伺いつつ、平成 26 年度の健康実態調査票及びカネミ油症に関する啓発パンフレット案の作成を行った。カネミ油症に関する研究と連動して、患者の実態把握と情報発信を行うことが重要と考えられた。

5. 油症患者の臨床症状を軽減するための臨床試験

1) アダパレン臨床試験の概要

油症患者 15 名を対象に、尋常性痤瘡に有効であるアダパレン（ディフェリンゲル[®]）外用の効果を検討した。15 名全員が 12 週間の外用を終了し、重大な有害事象は発生しなかった。他覚的皮膚症状重症度では、面疱は重症例ではほとんど改善を認めなかったが、中等症、軽症では 1 段階程度の改善が認められた。痤瘡様皮疹は 3 例では開始時から症状を認めなかったが、多くの症例で 1 段階から 2 段階の改善を認めた。いずれも増悪した例はなかった。全般改善度では悪化した例はなく、6 例で不変、その他は軽快あるいはかなり軽快と判断された。満足度はすべての質問項目で比較的高く、一定の効果を実感したことが推察された。

2) 治頭瘡一方内服試験

2013 年に行った治頭瘡一方の内服試験は終了し、現在結果を解析中である。

6. 油症患者検診結果

2012 年度に新たに認定された 41 名、同居家族認定者と認定された 171 名を含めると、2013 年 12 月末現在における全認定患者数は 2,251 名であった。2012 年度の油症一斉検診は、664 名が受診し、認定者は 415 名 (62.5%)、未認定者は 249 名 (37.5%)、性別では、男性は 311 名 (46.8%)、女性は 353 名 (53.2%) であった。年齢階級別では、70～79 歳 (24.1%) が一番多く、次

いで、60～69 歳(21.7%)、50～59 歳(21.5%)の順で、50 歳以上は全体の 81.6%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 7 割以上であった。他覚所見では、肝・胆・脾エコーの有所見率が最も高かった。2013 年度の福岡県における油症一斉検診で眼科の受診者は 276 名であり、過去 5 年間では最多であった。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。2013 年度の長崎県における油症一斉検診で眼科を受診した 132 名について、マイボーム腺の欠損の程度をマイボスコアとして 13 段階にスコアリングした。マイボスコアと年齢及び血中 PeCDF 濃度の相関を重回帰分析で検討した。その結果、油症患者におけるマイボーム腺欠損の程度には年齢が関与するが、血中 PeCDF 濃度は関与しなかった。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。

7. 油症患者における唾液の性状に関する研究

油症地区における唾液の性状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の際に唾液を採取し分析可能であった症例についてメタボローム解析を行った。121 種の代謝産物が同定され、対照と比較して平均して 2 倍以上の値を示したものが 38 産物、うち 4 倍以上の値を示したものが 11 産物みられた。高い値を示した代謝産物のなかにはアミノ酸が多く含まれており、唾液腺細胞におけるプロテアーゼ活性の上昇との因果関係が示唆された。

8. 油症患者における骨密度の解析

2011 年度全国油症一斉検診の受診者 460

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 35.0%、男性の 4.9%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。

9. 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 2013 年の長崎県カネミ油症検診者で検討した。身長、体重、前腕骨骨密度と踵骨強度を測定し、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。男性では低身長、低体重を認めた。骨の種類により PCB 等の骨への影響が異なる可能性がある。PCB は踵強度を低下させる可能性があるが、ソマトメジン C は閉経後女性の前腕骨骨密度と正の相関関係をしめしている。その影響に関しては、今後検討が必要である。

10. 油症における免疫機能に関する研究

2013 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 276 例について抗 SS-A/Ro 抗体および抗 SS-B/La 抗体を測定し、血中 PCB 濃度との関連について検討した。抗 SS-A/Ro 抗体を油症患者 11 例、未認定患者 1 例に、抗 SS-B/La 抗体を油症患者 3 例に認めた。基準値を超えるものは、抗 SS-A/Ro 抗体を油症患者 9 例、未認定患者 1 例に、抗 SS-B/La 抗体を油症患者 3 例に認めた。抗 SS-A/Ro 抗体は血中 PCB 高濃度油症患者において血中 PCB 低濃度患者と出現頻度に差をみなかったが、抗 SS-B/La 抗体は血中 PCB

高濃度油症患者のみに認められ、低濃度患者にみられなかった。

1 1. 油症患者における血中 Surfactant protein に関する検討

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、B、C、D からなり、中でも 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っており注目されている。血中 SP-A、D 濃度は既に間質性肺炎の疾患マーカーとして臨床でも使用されている。我々はこれまでの検討で、Benzo[a]pyrene 投与マウスモデルにて SP-D がクララ細胞やⅡ型肺胞上皮細胞で高発現していること示した。今回、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、ダイオキシン類の濃度との関連を統計学的に解析した結果、SP-D 濃度と咳嗽、喀痰といった症状、また SP-A 濃度と一部のダイオキシン類の濃度に有意な関連が認められた。

1 2. 油症認定患者における IL-26 の検討

Th17 細胞が新規のヘルパー T 細胞サブセットのひとつとして報告され、この細胞の分化にダイオキシン類の受容体である Aryl hydrocarbon receptor が関与していることが報告されている。さらに、長崎県玉之浦地区油症認定患者において、血清中 IL-17 値の上昇が確認されている。今回我々は Th17 細胞と深い関わりをもつサイトカインの一つである IL-26 に関して検討を行った。その結果、油症認定患者 29 名、健常人 28 名において血清中 IL-26 はそれぞれ 34.08 ± 30.45 pg/ml、 67.9 ± 59.7 pg/ml であり、有意差をもって油症認定患者血清中での IL-26 の減少がみられた。

1 3. 油症患者における IL-33 の検討

以前、長崎県五島油症認定患者において、血清中 IL-1 β 値の上昇を見出した。今回、新しいインターロイキンであり IL-1 family に属する IL-33 に関して検討を行った。その結果、油症認定患者 31 名、健常人 31 名において血清中 IL-33 はそれぞれ 8.758 ± 1.174 pg/ml、 6.774 ± 0.721 pg/ml であり、油症患者でやや高値であった。しかし、統計上の有意差は認めなかった ($p=0.155$)。

1 4. 油症曝露による継世代健康影響に関する研究

- 油症患者から出生した児のアレルギー性疾患発症に関する検討 -

カネミ油症発生後に油症患者（母体）から出生した児のアレルギー性疾患（気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アトピー性鼻炎）の発症と母体血中ダイオキシン類濃度との関連について検討した。油症発生後に油症患者 64 例より出生した児 117 例のなかで、気管支喘息は 11 例 (9.4%)、アトピー性皮膚炎は 16 例 (13.7%)、アレルギー性鼻炎は 11 例 (9.4%) に認められた。母体の血中ダイオキシン類濃度と児の気管支喘息およびアトピー性皮膚炎の発症との関連はなかったが、母体の血中ダイオキシン類濃度が 10 倍増加すると児のアレルギー性鼻炎の発症リスクは 0.37 倍に低下する傾向 ($p=0.080$) を示した。これらの成績から、カネミ油症患者から出生した児では一般健常人と比較して気管支喘息有病率が高く、逆にアレルギー性鼻炎有病率は低い傾向にあることが示された。また、高濃度の母体ダイオキシン類曝露では児のアレルギー性鼻炎の発症リスクは低下する可能性があることが示された。今後、油症患者から出生した児のアレルギー性疾患の発症状況を正確に、かつ、より多くの症例で把握することによって、油症曝露と次世代のアレルギー性疾患発症との関連を明らかにすることが重要であると考えられた。

1 5. 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 24 年度(2012 年)の血液中ダイオキシン類濃度測定対象は、未認定者 249 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 139 名であった。平成 24 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 68pg TEQ/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 24 年の 12 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 752 名で前年度と比べ 49 名増加し、油症認定患者 2, 184 名(平成 24 年度末現在)の約 34. 4%の血液中ダイオキシン類濃度を測定した。内訳は男性 364 名、女性 388 名、平均年齢は 68. 4 歳、血液中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度の平均は 134pg/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. 7~1, 792pg/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。

1 6. 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

油症認定患者の血液中水酸化 PCB(OH-PCB)濃度を測定するため血液中ダイオキシン及び PCB 類一斉分析法を再検討し、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(183 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 3. 4~19 倍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 とダイオキシン、PCB 類濃度との関連を解析したところ、OH-PCB と

PCB 濃度には正の関係が認められたが、OH-PCB と PCDD/DF の濃度には有意な関係は認められなかった。

1 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と AhR の SNP の関係に関する研究

平成 23 年度に油症患者を対象に AhR の SNP(一塩基多型)に関する調査が実施された。ダイオキシン類は AhR と結合し、チトクローム P450 などの解毒酵素を産生することが知られている。その SNP と半減期との関係を確認した。T/T 型は人数が少なく、状況が確認できなかった。C/C 型と C/T 型間の比較では、C/T 型の患者の方が半減期が長いという結果であった。両型間での半減期の差が SNP によるものかは今後の検討が必要である。

1 8. 油症患者における AhR 遺伝子多型に関する研究

平成 23 年度に油症患者を対象に AhR の SNP(一塩基多型)に関する調査が実施された。ダイオキシン類は AhR と結合し、チトクローム P450 などの解毒酵素を産生することが知られている。本研究で SNPs と疾患の関係を調査したところ、T/T 型の女性の年齢分布が、男性や他の遺伝子型と異なっていた。さらに、T/T 型の女性では重篤な疾患の人数が少なかった。T/T 型の女性の年齢分布が異なるのは、既に死亡しているのではないかと推測された。

1 9. 大脳感覚認知機能の標準化解析法の開発

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。

昨年度は、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捉える研究を行ったが、今年度は、個人間の比較を可能にするため、解析方法の標準化を行った。方法：対象は健常成人 10 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同定した。MNE 法による電流源推定を行い、MRI から抽出した脳表上に重畳した。ソフトウェア (FreeSurfer) を用いて、個々人の脳表を標準脳表に形態変換し、活動部位を比較した。共通する活動部位を関心領域とし、その時系列信号を詳細に解析した。結果：刺激によって低周波 (5 Hz 以下) の脳磁界が誘発された。脳表の標準化を行い比較したところ、右大脳半球の二次体性感覚野 (SII) に共通した活動部位を認めた。SII の活動は、刺激の弁別をしている時はしていない時に比べて増大していた。結論：脳磁図による計測、MNE 法と FreeSurfer を用いた解析手法によって、健常者に共通するテクスチャー弁別に関わる脳領域を同定することができた。今回確立した解析手法は、油症患者と健常者の比較に有用であり、油症患者における異常感覚の病態解明への寄与が期待される。

20. 「クロレラ服用と血中ダイオキシン濃度との関連」の検証解析

カネミ油症患者がクロレラを服用すると血中ダイオキシン濃度が減少したという主張がなされた。本研究ではこの根拠となるデータを解析し、主張の妥当性を検証した。解析の結果、クロレラ服用後の血中ダイオキシン類濃度 (脂質ベース) 減少を示す明確な結果は得られなかった。一部のダイオキシン類では血中濃度が増加した可能性が示唆されるなど、解釈しがたい解析結果も得られた。

21. 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に、ヒト結腸癌由来細胞株 HCT-116 ならびに MUTYH 関連ポリポーシスモデルを用いて大腸癌に対する化学予防効果を有する celecoxib と 2,5-dimethyl-celecoxib (DMC) の腫瘍抑制効果を検討した。両薬剤は Wnt/ β カテニン系を介した細胞増殖抑制とアポトーシス亢進により腫瘍抑制効果を発揮した。さらには MUTYH 関連ポリポーシスモデルにおいて腫瘍数ならびに腫瘍径が抑制されることを確認した。今後は大腸炎症から腫瘍発生の過程におけるダイオキシンの関与を検討したい。

2) PCB101代謝に関与する新たなチトクロム P450 分子種の解明

PCB52、PCB101 および PCB149 は、phenobarbital (PB) 誘導性チトクロム P450 (CYP2B) により代謝され、主に meta 位が水酸化される。一方、PB は CYP2B 酵素以外にも CYP3A 酵素も誘導することが知られている。当研究室では昨年までに PCB149 のラット肝ミクロゾーム (Ms) による代謝が CYP2B 酵素だけではなく、CYP3A 酵素によっても触媒されることを明らかにした。そこで本研究では PCB101 代謝における CYP3A 酵素の関与を明らかにするため、CYP3A 誘導剤 (DEX: dexamethasone) と CYP3A 阻害剤 (KCZ: ketoconazole) の効果を調べた。PCB101 は、主に 3'-OH 体へと代謝されるが、その他 4'-OH 体と 3',4'-diOH 体も生成される。その結果、DEX 前処理ラット肝 Ms では、3'-OH 体が未処理ラット肝 Ms の 18 倍に増加し、新たに 3',4'-diOH 体の生成も見られた。次に、KCZ を添加したところ、25 μ M で 3'-OH 体の生成が約 40% までに阻害された。以上の結果から、PCB101 の 3' 位水酸化において、ラット CYP2B1 だけではなくラット CYP3A1 も強く関与することが明らか

になった。

3) 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin による leukotriene B4 蓄積の毒性学的意義の検討

昨年度までの研究により、2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) がラット肝臓において leukotriene (LT) B4 合成系の亢進を介して LTB4 を蓄積させる可能性を見出した。引き続き本年度は、この毒性学的意義の検討を行った。メタボローム解析の結果、昨年度までの成果と一致して、TCDD 曝露により肝臓において LTB4 増加ならびに LTC4 減少が示唆され、LTB4 の増加の程度はおおよそ 20 倍程度と推測された。さらに、LTB4 作用のマーカーである myeloperoxidase (MPO) 活性が TCDD 曝露により有意に増加し、LTB4 の肝への蓄積を支持した。続いて、LTB4 増加の毒性学的意義を検討するため、LTB4 を充填した浸透圧ポンプを腹腔内に埋め込むことで LTB4 を持続的に処理し、ダイオキシンと同様の毒性が生じるか否かを解析した。その結果、LTB4 持続注入により、肝 MPO 活性が TCDD 曝露時と同程度にまで増加し、肝において LTB4 作用が生じていることが確認された。しかし、TCDD において認められる肝肥大、胸腺萎縮ならびに体重増加抑制は LTB4 処理では出現しなかった。以上の結果から、少なくともこれらの毒性指標で見ると、LTB4 はその発現決定因子ではないことが示唆された。

4) ダイオキシン長期投与による末梢神経伝導速度に対する作用の解析

ダイオキシンを単回投与したラットの Aβ 線維では伝導速度の有意な低下が見られた。この低下は長期投与を行ったラットと有意な差は見られなかった。次に Aδ および C 線維の伝導速度について比較したが有意な差は見られなかった。

22. 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平成 26 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

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 11 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・自己抗体検査(血中 Surfactant Protein・IL-26・IL-33 などの相関について検討を行った。ダイオキシン類の継世代への影響を検討するために、次世代のアレルギー性疾患発症について検討した。

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。

基礎的研究では、ダイオキシンが大腸上皮細胞に与える影響や PCB101 代謝に関与する新たなチトクロム P450 分子種の解明、2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin による leukotriene B4 蓄積の毒性学的意義、ダイオキシン長期投与による末梢神経伝導速度に対する作用などについて、知見が累積してきている。

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類濃度との関連を分析・評価、また基礎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

患者の実態把握と情報発信に関する研究

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 カネミ油症患者の意見を伺いつつ、平成 26 年度の健康実態調査票及びカネミ油症に関する啓発パンフレット案の作成を行った。カネミ油症に関する研究と連動して、患者の実態把握と情報発信を行うことが重要と考えられた。

A. 研究目的

平成 24 年に「カネミ油症患者に関する施策の総合的な推進に関する法律」が成立し、平成 25 年度からカネミ油症患者の健康実態調査が開始されることとなった。当研究班においては、油症患者の健康管理や健康への影響を明らかにするため、関係自治体と連携して、油症検診を実施している。患者の意見を踏まえつつ、健康実態調査票の検討を行い、油症検診や研究に活用することを目的とした。併せて、これまでの研究成果の普及啓発のためのパンフレットの作成を行い、カネミ油症の理解の促進を図ることを目的とした。

B. 研究方法

(1) 健康実態調査票の作成

平成 20 年度に厚生労働省が実施した健康実態調査票を元に、これまでの研究成果や今後の検診・研究への活用、調査に協力する患者の意見や利便性を踏まえつつ作成した平成 25 年度の調査票について、調査に協力する患者の意見や利便性を踏まえつつ、必要な修正を行う。

(2) カネミ油症に関する啓発パンフレットの作成

これまでに、油症研究班では、患者向けに「油症の検診と治療の手引き」を作成し

たほか、平成 20 年度の健康実態調査に伴い、患者団体等の要請を受け、医療機関連携の促進、啓発を目的に「油症の現況と治療の手引き」を作成してきた。

カネミ油症患者に関する施策の推進に関する基本的な指針（告示）に対応し、これまでに油症研究班が作成した手引きに、最新の研究成果、医学的知見等を盛り込むとともに、患者の意見を踏まえて、カネミ油症に関する啓発パンフレットを作成する。

C. 研究結果及び考察

(1) 健康実態調査票の作成

平成 20 年度の健康実態調査票と平成 25 年度の健康実態調査票の変化を表 1 に示す。平成 25 年 10 月に油症相談員等が、電話又は対面で、254 名の患者の意見の聴取を行った結果について、平成 26 年 1 月に 23 名の患者にご協力頂いた油症対策委員会で平成 26 年度の健康実態調査の方針を検討した結果を表 2 に示す。表 2 を踏まえて作成した平成 26 年度健康実態調査票（案）を資料 1 に示す。

油症対策委員会では調査方針について概ね理解が得られたが、カネミ油症の継世代影響等の研究の継続が必要との意見があった。

(2) カネミ油症に関する啓発パンフレットの作成

平成 26 年 1 月に 23 名の患者にご協力頂いた油症対策委員会で意見を伺い作成したカネミ油症に関する啓発パンフレットの案を資料 2 に示す。

参加者からは、医療従事者への理解の促進の必要性が指摘されたことから、効果的な啓発方法について、引き続き検討する必要がある。

E. 結論

カネミ油症患者の意見を伺いつつ、平成 26 年度の健康実態調査票及びカネミ油症に関する啓発パンフレット案の作成を行った。

カネミ油症に関する研究と連動して、患者の実態把握と情報発信を行うことが重要と考えられた。

F. 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

なし

表 1. 平成 20 年度と 25 年度の健康実態調査票の変化

項目	問数	平成20年度 内容	問数	平成25年度 内容
現在行っている治療・療法について	8	服薬、注射、漢方、健康食品等の内容と効果を確認	0	—
これまでに行ったことのある治療・療法について	8	副作用、期待した効果等を確認	0	—
この1年間の治療状況について	0	—	2	受診状況、治療状況の確認
生活習慣	9	運動量、飲酒量、喫煙量、睡眠時間等を確認	7	左記に加え、漢方、健康食品の使用状況について確認
健康・悩み・ストレス	7	健康上気になる点、ストレスの有無等を個別に確認	1	悩みやストレスがある場合に該当する項目を選択
介護	5	介護状態について確認	4	介護状態について確認
受療券の状況	2	所持、利用状況	3	所持、利用状況の他、受療券が利用できる医療機関の希望を確認
これまでに係ったことのある疾患について	23	がん～その他	23	症状の選択選択項目を増やし、選びやすくした。
その他自由記載	1	言い足りないこと等	1	同左
油症発症当時の家族状況	11	氏名、同居、摂取、認定、生死、喫煙歴等を確認	0	—
現在の家族の状況	11	氏名、同居、摂取、認定、生死、喫煙歴等を確認	0	—
亡くなった方の状況	1	自由記載	0	—
記入者の子どもの状況	7	氏名、生年月日、婚姻、子どもの子の数等	0	—
記入者の孫	9	氏名、生年月日、婚姻、子どもの子の数等	0	—
油症発症からこれまでの症状	1	全身の痛み、手足の痛み等67肢から選択	1	これまでに罹った疾患の項目のその他の病気・症状の項目で確認
子どもの症状	1	呼吸困難、黒い皮膚等62肢から選択	0	—
孫の症状	1	呼吸困難、黒い皮膚等62肢から選択	0	—
その他	2	油症検診の受診状況、相談員についてのアンケート	0	—
問数	107		42	患者の負担を軽減する要請があり、問数、ページ数ともに縮小し、ほとんどの質問を選択制にした。
ページ数	61		22	

表 2. 患者の主な意見と対応

		主なご意見	油症対策委員会を踏まえた対応
問 1	生活習慣(7)	健康食品や漢方薬を多用したり、変更しているので回答しづらい	摂取頻度は聞かず、常用の定義を分かりやすく記載して聞くようにする。
問 2	悩みやストレス	回答が難しい	変更無し(国民生活基礎調査 健康票との比較、過去の悩みやストレスを記憶するのは困難)
		過去の悩みやストレスについても聞いて欲しい	
問 3	介護や日常生活動作	回答が難しい	可能な範囲で工夫を検討(平成 20 年度の調査票に合わせた調査項目)
問 4	1 年間の治療状況	過去の治療状況も聞いて欲しい	過去の治療状況を記憶するのは困難と考えられることから、過去の治療状況は追加しない。過去の病名は問 6 で調査。
		多くの治療を受けたり、入院を繰り返しており、回答が難しい	1年間の治療状況については、注釈であらゆる病名での受診頻度であることを説明する。 油症検診については、別の問にする。
問 6	症状・病名に関するもの	過去と現在を分けるべき(年代別に調査項目を変えるべき)	毎年同じ調査を行う必要性から、調査項目は変えない(これまでにかかった病名・症状を聞く)。 医師の診断を受けているものや最も心配なものを記載できるようにする。 (◎および自由記載欄の活用)
		症状と診断名を区別すべき	
		症状の強さや影響も調査すべき	
		症状・病名の選択肢を増やすべき	
		検診項目との連携を図るべき	
		妊娠・出産の質問は、患者への配慮が足りない。回答欄が足りない。高齢者では不要。	回答欄を増やし、時系列にする。 出産時の出血についても聞く (参考)母子健康手帳の出産の状態の記録 出血量 少量、中量、多量(ml)
その他	その他	子どもや孫の現状を調査すべき	本人以外の症状等に関するアンケートの評価は難しいため、追加しない

平成26年度健康実態調査票(案)

回 答 欄

●ご本人について記入してください。

(1) 氏名等をご記入ください。

フリガナ				性別	男性 ・ 女性
氏 名					
生年月日	明治・大正・昭和	年	月	日	(現在： 歳)
身 長	cm	体 重	Kg		
お住まいの 住所	都道 府県	市区 町村			
電話番号					

(2) この調査にご記入いただくのはご本人ですか？

ア. はい イ. いいえ

イ. いいえ と答えた方（本調査票の記入者がご本人でない場合）は、以下をご記入ください。

フリガナ

記入者名： _____（ご本人との関係： _____）

① ご本人が記入できなかった理由について教えてください。

[_____]

② 記入に際し、ご本人の情報などをどのように確認したかおしえてください。

以下のいずれかに○をつけてください。

- | | |
|------------------|--------------------|
| ア. 本人に直接会って聞き取った | エ. 家族に電話で聞き取った |
| イ. 本人に電話で聞き取った | オ. 自分が知っている範囲で記入した |
| ウ. 家族に直接会って聞き取った | カ. その他（ _____ ） |