

表6 平成24年度長崎県検診者 女性:閉経後 男性40歳以上

	男性(40歳以上) n=85				P value	女性(閉経後) n=84			
	n	認定あり	n	認定なし		n	認定あり	n	認定なし
age	40	66.7(12.4)	45	63.8(12.7)		48	74(50-86)	36	68(49-90)
Height (cm)	40	160.9 (153.8-176.2)	45	165.1(7.4)	0.042	48	149.4(5.8)	36	150.1(6.1)
Weight (kg)	40	61.1(9.6)	45	66.5 (50.7-116.6)	<0.001	48	51.8(39-89)	36	54.6(9.9)
ソマトゾン-C年代別基準値相対比	40	0.68(0.17)	45	0.75(0.29)		48	0.63 (0.17-1.19)	36	0.82(0.32)
Radius BMD (g/cm ²)	39	0.54(0.08)	43	0.55(0.08)		48	0.32(0.08)	36	0.35(0.08)
Radius BMD Zscore	39	1.1(2.1)	43	1.1(2.1)		48	-0.2 (-3.2,-5.9)	36	0.4 (-2.0,-8.7)
Calcaneal Stiffness Index	39	80.4(14.5)	43	83.1(19.5)		48	61.2(12.5)	36	61.6(12.6)

Mean (SD).

Non-normal distribution variables were described by median.

Unpaired t-test and Mann-Whitney U-test were conducted.

図4 閉経後女性BMD

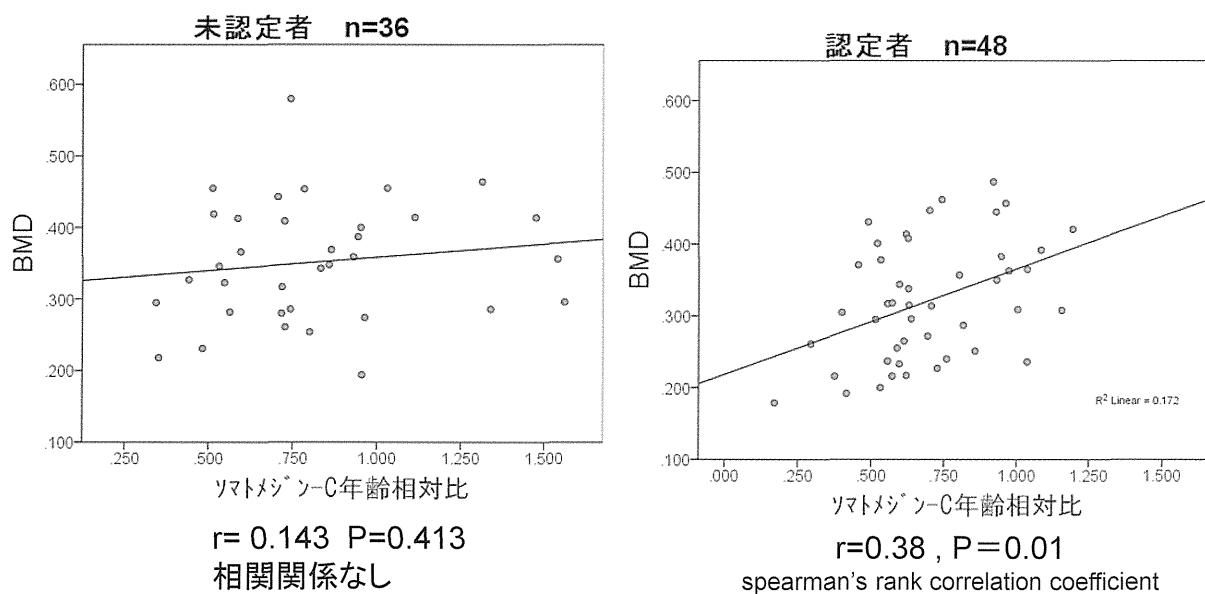
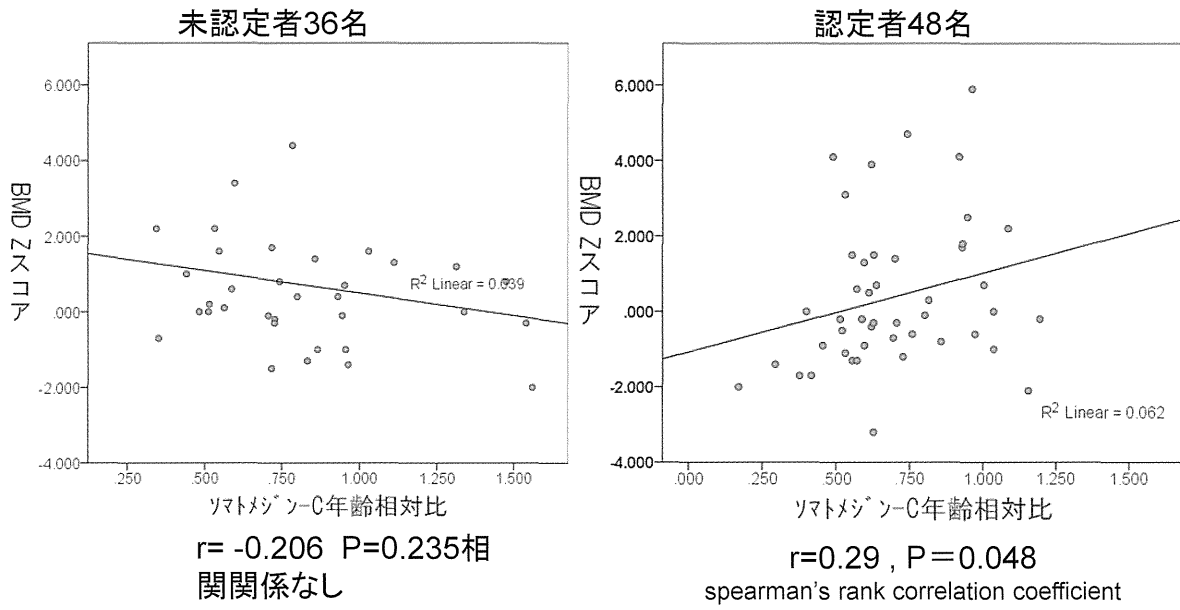


図5 閉経後女性BMD Zスコア



分担研究報告書

油症における免疫機能に関する研究

研究分担者 辻 博 北九州津屋崎病院内科 部長

研究要旨 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。

A. 研究目的

本邦において 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⁾。

最近、PCB、ダイオキシン類が内分泌攪乱物質として正常なホルモン作用を攪乱し、生殖機能の障害、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。油症における免疫機能影響については 2007 年度福岡県油症一斉検診において血中 PCB 濃度と免疫グロブリン immunoglobulin (Ig) A およびリウマチ因子との間に有意の相関を認め、血中 PCB 高濃度群において低濃度群に比べ抗核抗体を有意に高頻度に認めた。そして、抗核抗体を血中 2, 3, 4, 7, 8-pentachloro-dibenzofuran (PeCDF) 低濃度群に比べ高濃度群に有意に高頻度に認め、油症における抗核抗体の出現に PCB および PeCDF の関与が示唆された。抗核抗体は細胞の核に対する自己抗体であり、抗核抗体を構成する特異自己抗体である抗 SS-A/Ro 抗体および抗 SS-B/La 抗体は非ヒストン核蛋白抗原を対応抗原とする自己抗体である。今回は、油症に認められる抗核抗体の性状を明らかにするために抗 SS-A/Ro 抗体および抗 SS-B/La 抗体を測定し、油症原因物質である PCB の慢性的影響について検討した。

B. 研究方法

2013 年度福岡県油症一斉検診の受診者 276 例中、免疫機能検査に同意が得られた 276 例を対象者とした。抗 SS-A/Ro 抗体お

よび抗 SS-B/La 抗体は enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) 法 (抗 SSA-Ro 抗体および抗 SSB-La 抗体、ティーエフビー) で測定した。

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 2013 年度福岡県油症一斉検診において測定した 276 例の測定値を用い、抗 SS-A/Ro 抗体および抗 SS-B/La 抗体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、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

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 例の内訳は女性 149 例、男性 127 例で、平均年齢は 61.4 ± 16.1 (10-96) 歳であり、油症患者 211 例、未認定患者 41 例、観察者 2 例、初回受診者 22 例であった。血中 PCB 濃度と年齢の間に有意の正の相関 ($r=0.5523$, $P<0.001$) を認めた。

2013 年度福岡県油症一斉検診の受診者 276 例中、抗 SS-A/Ro 抗体が測定下限値 7.0 U/ml を超える上昇を認めたものは 12 例 (4.3%) であった。その内訳は女性 9 例、男性 3 例で、油症患者 11 例、未認定患者 1 例であった。そして、抗 SS-A/Ro 抗体が基準値 10.0 U/ml を超える上昇を認めるものは 10 例であり、その内訳は女性 7 例、男性 3 例で、油症患者 9 例、未認定患者 1 例であった。抗 SS-B/La 抗体が測定下限値 7.0 U/ml を超える上昇を認めたものは油症患者 3 例 (1.1%) であり、全例において基準値 10.0 U/ml を超える上昇を認めた。その内訳は女性 2 例、男性 1 例であった。油症患者 211 例について未認定患者 41 例を対照者として抗 SS-A/Ro 抗体および抗 SS-B/La 抗体が測定下限値 7.0 U/ml を超える上昇出現頻度について検討した (表

1)。抗 SS-A/Ro 抗体の上昇を未認定患者 1 例 (2.4%) に比べ油症患者において 11 例 (5.2%) と多い傾向を認めたが、両群間に差をみなかった。抗 SS-B/La 抗体の上昇を油症患者において 3 例 (1.4%) に認めたが、未認定患者にはみられなかった。そして、抗 SS-B/La 抗体の上昇を認めた油症患者 3 例全例において抗 SS-A/Ro 抗体の上昇を認めた。

油症患者 211 例について血中 PCB 濃度 1.0 ppb 未満の 106 例を血中 PCB 低濃度油症患者、血中 PCB 濃度 1.0 ppb 以上の 105 例を血中 PCB 高濃度油症患者として、両群間の、抗 SS-A/Ro 抗体および抗 SS-B/La 抗体の出現頻度について検討を行なった (表 2)。血中 PCB 低濃度油症患者の平均血中 PCB 濃度は 0.57 ± 0.23 ppb、血中 PCB 高濃度油症患者の平均血中 PCB 濃度は 1.87 ± 1.04 ppb であった。抗 SS-A/Ro 抗体を血中 PCB 低濃度患者に 5 例 (4.7%)、血中 PCB 高濃度油症患者に 6 例 (5.7%) 認め、両群間に差をみなかった。抗 SS-B/La 抗体は血中 PCB 高濃度油症患者に 3 例 (2.9%) 全例が認められ、血中 PCB 低濃度患者にはみられなかった。

D. 考察

油症における免疫機能への影響については血中 PCB 濃度が高値の油症患者に抗サイログロブリン抗体の出現を高頻度に認めることが報告されている。油症発症 28 年後の 1996 年の甲状腺機能検査において、甲状腺ホルモンは血中 PCB 濃度 3.0 ppb 以上の PCB 高濃度群と 3.0 ppb 未満の PCB 低濃度群の間に差がみられなかったが、抗サイログロブリン抗体を高濃度群の 41 例中 8 例 (19.5%) と低濃度群の 40 例中 1 例 (2.5%) に比べ高頻度に認めた⁵⁾。1997 年度福岡県油症一斉検診において免疫機能検査として免疫グロブリンおよび自己抗体を測定し、油症患者において免疫グロブリン IgA、IgG、IgM のいずれか 1 分

画以上の上昇を 40.0%に、自己抗体についてはリウマチ因子を 8.9%に、抗核抗体を 45.6%と高率に認め、液性免疫を中心とする免疫機能に対する慢性的影響が示唆された⁶⁾。2007 年度福岡県油症一斉検診において血中 PCB 濃度と免疫グロブリン IgA およびリウマチ因子との間に有意の相関を認め、抗核抗体を血中 PCB 高濃度群において低濃度群に比べ有意に高頻度に認めた。そして、抗核抗体を血中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 低濃度群に比べ高濃度群に有意に高頻度に認め、油症における抗核抗体の出現に PCB および PeCDF の関与が示唆された。2012 年度福岡県油症一斉検診において油症に認められる抗核抗体の性状を明らかにするために抗 Sm 抗体、抗 RNP 抗体、抗セントロメア抗体および抗 dsDNA 抗体等の特異抗核抗体を測定し、抗 Sm 抗体を 0.6%に、抗セントロメア抗体を 2.4%に、抗 dsDNA 抗体の上昇を 6.5%に認めたが、いずれの抗体の上昇も未認定患者にはみられなかった⁷⁾。そして、抗セントロメア抗体の出現頻度は血中 PCB 低濃度群に比べ血中 PCB 高濃度群において有意に高頻度であり、油症において抗セントロメア抗体の出現に PCB が関与している可能性が考えられた。

2013 年度福岡県油症一斉検診の受診者 276 例中、抗 SS-A/Ro 抗体の上昇を認めたものは 12 例 (4.3%) であり、その内訳は油症患者 11 例、未認定患者 1 例であった。そして、抗 SS-A/Ro 抗体が基準値を超える 10 例の内訳は油症患者 9 例、未認定患者 1 例であった。抗 SS-B/La 抗体の上昇を認めたものは油症患者 3 例であり、全例において基準値を超える上昇を認めた。油症患者および未認定患者について抗 SS-A/Ro 抗体および抗 SS-B/La 抗体の上昇の出現頻度について検討し、抗 SS-A/Ro 抗体の上昇を未認定患者の 2.4%に比べ油症患者において 5.2%と多い傾向を認めた。抗 SS-B/La 抗体の上昇は油症患者において

1.4%に認められたが、未認定患者にはみられなかった。そして、抗 SS-B/La 抗体の上昇を認めた油症患者 3 例全例において抗 SS-A/Ro 抗体の上昇が認められた。

血中 PCB 低濃度油症患者および高濃度油症患者における抗 SS-A/Ro 抗体および抗 SS-B/La 抗体の検討では、抗 SS-A/Ro 抗体の出現頻度は血中 PCB 低濃度患者の 4.7%、血中 PCB 高濃度油症患者の 5.7%と差をみななかった。抗 SS-B/La 抗体は血中 PCB 高濃度油症患者の 2.9%に認められ、低濃度患者にはみられなかった。抗 SS-B/La 抗体は血中 PCB 濃度が高い油症患者のみに認められることより、油症において、抗 SS-B/La 抗体の出現に PCB が関与している可能性も考えられる。抗 SS-A/Ro 抗体および抗 SS-B/La 抗体は染色型が斑紋型を示す非ヒストン核蛋白抗原を対応抗原とする抗核抗体である。抗 SS-B/La 抗体は低分子 RNA を結合した蛋白質を対応抗原とする自己抗体であり、眼および口腔の乾燥を症状とするシェーグレン症候群、全身性エリテマトーデスに高率に出現することが知られている。抗 SS-B/La 抗体は抗 SS-A/Ro 抗体とともに検出されることが多く、シェーグレン症候群に特異的に出現すると考えられている。

今回の検討では、2013 年度福岡県油症一斉検診の受診者において、抗 SS-A/Ro 抗体および抗 SS-B/La 抗体を検討し、抗 SS-A/Ro 抗体の上昇を未認定患者に比べ油症患者において多い傾向を認めた。抗 SS-B/La 抗体の上昇は油症患者において認められたが、未認定患者にはみられなかった。また、抗 SS-A/Ro 抗体は血中 PCB 高濃度油症患者において血中 PCB 低濃度患者と差をみななかったが、抗 SS-B/La 抗体は血中 PCB 高濃度油症患者のみに認められ、低濃度患者にはみられなかった。抗 SS-B/La 抗体は血中 PCB 濃度が高い油症患者のみに認められることより、油症において、抗 SS-B/La 抗体の出現に PCB が関与し

ている可能性が考えられる。抗核抗体について核内の多くの抗原に対応する特異自己抗体の中で抗 SS-A/Ro 抗体および抗 SS-B/La 抗体について検討したが、他の特異自己抗体についても検討が必要と考えられた。

E. 結論

2013 年度福岡県油症一斉検診の受診者 276 例（油症患者 211 例、未認定患者 41 例、観察者 2 例、初回受診者 22 例）において抗 SS-A/Ro 抗体および抗 SS-B/La 抗体を測定した。抗 SS-A/Ro 抗体の上昇を油症患者 11 例、未認定患者 1 例に、抗 SS-B/La 抗体の上昇を油症患者 3 例に認めた。そして、基準値を超える上昇を認めるものは、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。さらに、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。抗 SS-B/La 抗体は血中 PCB 濃度が高い油症患者のみに認められることより、油症において抗 SS-B/La 抗体の出現に PCB が関与している可能性が考えられた。

F. 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, 飛石和夫, 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. 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.

6. 辻 博, 平橋高明, 緒方久修, 藤島正敏 : 油症患者における免疫機能の検討. 福岡医誌 90 : 147-149, 1999.

7. 辻 博:油症における特異抗核抗体の検討. 福岡医誌 104 : 73-77, 2013.

G. 研究発表

1. 論文発表

辻 博 : 油症における特異抗核抗体の検討. 福岡医誌 104 : 73-77, 2013.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1 油症患者および対照における抗 SS-A/Ro 抗体および抗 SS-B/La 抗体

No.	油症	対照
	211	41
抗 SS-A/Ro 抗体	11 (5.2 %)	1 (2.4 %)
抗 SS-B/La 抗体	3 (1.4%)	0

表 2 油症患者 211 例における血中 PCB 濃度による抗 SS-A/Ro 抗体および抗 SS-B/La 抗体の出現

No.	血中 PCB 濃度	
	< 1.0 ppb	≥ 1.0 ppb
	106	105
抗 SS-A/Ro 抗体	5 (4.7 %)	6 (5.7 %)
抗 SS-B/La 抗体	0	3 (2.9 %)

分担研究報告書

油症患者における血中 Surfactant protein 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
 研究分担者 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
 研究協力者 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

研究要旨 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临床上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。

A. 研究目的

肺には約 3 億個の肺胞が存在し酸素と二酸化酸素の交換を行っているが、肺胞表面を覆ってその表面活性作用により肺胞の虚脱を防ぎ、呼吸を円滑に進行させている物質が肺サーファクタントである。これはホスファチジルコリンやホスファチジルグリセロールといった特異リン脂質と 4 種類の特異蛋白 Surfactant Protein(SP)-A、B、C、D からなる。SP-A、B、C、D は全て II 型肺胞上皮細胞で合成され、SP-A、B、D はクララ細胞でも合成される。SP-B と SP-C は非常に疎水性が強く、リン脂質と会合しサーファクタントとして表面活性作用を担っている。SP-A と SP-D は親水性糖蛋白質で、気道-肺胞系における生体防御作用、II 型肺胞上皮細胞や肺胞マクロファージとの相互作用などサーファクタント以外の機能を併せ持つことが明らかになってきている¹⁾²⁾。また、血中の SP-A、SP-D 値は、実際の临床上においても、間質性肺炎・肺線維症や肺胞蛋白症の病勢を反映するマーカー

として活用されており³⁾⁴⁾、近年は慢性閉塞性肺疾患 (Chronic obstructive pulmonary disease: COPD) や気管支喘息における役割についても研究が進んできている⁵⁾⁶⁾。

油症患者には未だに咳、痰等の呼吸器症状が認められるが、これまでの研究で、クララ細胞の傷害が原因のひとつと考えられている。以前、我々はマウス肺にダイオキシン類を投与して解析した結果、ダイオキシン類投与群では、クララ細胞と II 型肺胞上皮細胞で SP-D の発現が亢進していることを示した⁷⁾。ダイオキシン類による肺傷害において肺サーファクタントが重要な働きを担っている可能性があると考え本研究を行った。

B. 研究方法

全受診者の内科検診項目のうち、自覚症状(咳嗽, 喀痰)、他覚症状(呼吸音)、生活歴(喫煙)を抽出し、血中 SP-A、SP-D 値との関連を統計学的に解析した。また SP-A、SP-D 値とダイオキシン類の濃度と

の関連について統計学的に解析した。

対象は、平成 23 年度福岡県油症一斉検診受診者 212 例、平成 23 年度長崎県油症一斉検診受診者 195 例の計 407 例であった。そのうち、382 例で SP-A、SP-D が測定されており、そのうち 22 例は ID 番号不明等の理由で内科検診結果やダイオキシン類濃度を参照できなかったため、残り 360 例を解析した。

360 例中、1 項目以上の呼吸器症状のデータが得られたのは 355 例で、さらに現喫煙か否かが判明したのは 354 例であった。この 354 例について SP-A、SP-D と呼吸器症状（咳嗽、喀痰、呼吸音）の関連を解析した。なお現喫煙か否かで統計学的に調整した。

次に、360 例は全て血中ダイオキシン類濃度が測定されていたため、この 360 例について PCDD、PCDFs、ノンオルソ PCB 濃度を抽出し、SP-A、SP-D との関連を統計学的に解析した。

なお、SP-A、SP-D、ダイオキシン類の分布は、いずれも右に強く裾を引いていたので、対数変換（常用対数）を行って統計解析を行った。解析結果の妥当性を検討するため、交絡因子と考えられる因子を追加した多重回帰、対数変換を行わない解析、ノンパラメトリックな統計手法による解析などによる感度分析（sensitivity analysis）を行った。

C. 研究結果

患者背景は、男女比 42.2% : 57.8%、年齢中央値 66.5 歳、現喫煙者 13.8% であった（表 1）。血中 SP-A 値は、間質性肺炎における正常値は 43.8 ng/mL 未満とされているが、今回の測定では、7.3 - 134 ng/mL、中央値 34.5 ng/mL であった。血中 SP-D 値は、間質性肺炎における正常値は 110 ng/mL 未満とされているが、今回の測定では、8.6 - 381 ng/mL、中央値 39.9 ng/mL であった（表 1）。呼吸器症状に関しては

咳嗽ランク、咳嗽頻度、喀痰ランク、喀痰頻度、呼吸音に関して、表 2 に示すようにランク付けして解析したが、有症状者の割合は概ね 50% 程度であった（表 2）。

また、SP-A、SP-D と呼吸器症状との関連についてであるが、解析結果は SP-A 及び SP-D の 10 倍増加に伴う内科項目の 1 ランク上昇または頻度カテゴリー 1 増加のオッズ比として示した（表 3、4）。SP-A については有意差を認めなかったが、SP-D については、咳嗽ランク、喀痰ランク、咳嗽頻度、喀痰頻度との有意な相関を認め、SP-D 値が高いほど咳嗽、喀痰がランク、頻度ともに高かった。

次に、血中のダイオキシン類の濃度と SP-A、SP-D との関連についてであるが、解析結果はダイオキシン類の 10 倍増加に伴う SP-A 及び SP-D の増加率として示した（表 5、6）。まず SP-A については、2, 3, 7, 8-TCDD、1, 2, 3, 7, 8-PeCDD、1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDD、1, 2, 3, 7, 8-PeCDF、2, 3, 4, 7, 8-PeCDF、1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF、3, 3', 4, 4'-TCB(#77)、3, 3', 4, 4', 5-PeCB(#126)、3, 3', 4, 4', 5, 5'-HxCB(#169) について、増加率は有意に上昇していた。また、SP-D については、統計学的に有意な相関を認めなかった。

D. 考察

SP-A、SP-D の血中濃度は、種々の呼吸器疾患で上昇しているが、特に間質性肺炎においては、活動性のよい指標として日常臨床で使用されている^{3) 4)}。また COPD においては、欧米で行われた COPD 大規模コホート研究(ECLIPSE cohort⁵⁾)における COPD 症例 1888 例の解析にて、血中 SP-D 値は有意に上昇しており、かつ SP-D の上昇は COPD 急性増悪の危険因子であると報告されている⁶⁾。また血中 SP-A 値についても COPD 症例では高値を示すとの報告があり⁹⁾、COPD の活動性を示す有用なマー

カーとなる可能性がある。COPD は慢性咳嗽や喀痰を主症状とする疾患であり、油症患者の呼吸器症状と類似があり、今回の研究において、油症患者の呼吸器症状と血中 SP-D 値に相関関係を認めたことから、SP-D は有用なマーカーとなる可能性があると考えられた。

また、COPD の原因はほとんどが喫煙であるが、現喫煙者の血中や喀痰中の SP-A が有意に上昇していたという報告がある⁸⁾⁹⁾一方、血中 SP-D 値については上昇していなかったとの報告があり⁶⁾、喫煙と SP-A、D については、更に検討する余地があると思われる。煙草は燃焼によりダイオキシン類が発生するが、その中には最も毒性の強い TCDD も含まれる¹⁰⁾。今回、油症患者の血中 SP-A 濃度と、一部のダイオキシン類の濃度とに相関関係が認められたが、ダイオキシン類による肺傷害においても、肺サーファクタントが重要な役割を担っていると可能性があると考えられた。

SP-A、SP-D の気管支肺胞洗浄液中の濃度については、間質性肺炎患者や COPD 患者、喫煙者では低下しており、血中濃度とは乖離があることが知られている。血中の SP-A や SP-D が上昇するのは、肺胞構造の破壊によって SP-A や SP-D が肺胞から血中へ逸脱することが原因と考えられており、肺局所における肺サーファクタントの減少が初期免疫の低下を来し、炎症の遷延や肺の破壊に繋がると推測されている¹⁾。油症患者においても同様のメカニズムが働いて、肺機能障害や呼吸器症状が持続している可能性があると考えられた。

ダイオキシン類による肺傷害と肺サーファクタントに関して検討した報告はこれまでなく、今後も解析を進めていきたいと考えている。

E. 結論

油症患者血清中の SP-A、SP-D の濃度と、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は有意な関連が認められた。

F. 研究発表

1) 濱田直樹, 横山哲也, 鈴木邦裕, 緒方彩子, 三雲大功, 猪島一朗, 中西洋一. 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. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会 平成 25 年 4 月 19 - 21 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.* *Am J Physiol* 1998; 275:L1-L13.
- 2) Kishore U, *et al.* *Mol Immunol* 2006; 43: 1293-1315.
- 3) Takahashi H, *et al.* *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1109-1114.
- 4) Kinder BW, *et al.* *Chest* 2009; 135: 1557-1563.
- 5) Vestbo J, *et al.* *Eur Respir J* 2008; 31: 869-873.
- 6) Lomas DA, *et al.* *Eur Respir J* 2009; 34: 95-102.
- 7) 中西洋一. 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 22 年度総括・分担報告書.
- 8) Nomori A, *et al.* *Lung* 1998; 176: 355-361.
- 9) Mazur W, *et al.* *Eur Respir J* 2011; 38: 277-284.
- 10) 厚生労働省の最新たばこ情報 <http://www.health-net.or.jp/tobacco/front.html>.

表 1. 背景因子等

	n (%) または 中央値 (範囲)	
性		
	男	152 (42.2)
	女	208 (57.8)
年齢		66.5 (6 - 94)
県		
	福岡	189 (52.5)
	長崎	171 (47.5)
喫煙		
	あり	49 (13.8)
	なし	305 (86.2)
SP-A (ng/mL)		34.5 (7.3 - 134)
SP-D (ng/mL)		39.9 (8.6 - 381)

表 2. 内科項目

	n (%) または 中央値 (範囲)	
咳嗽ランク		
	-	181 (51.7)
	+	125 (35.7)
	++	44 (12.6)
咳嗽頻度		
	なし	181 (52.3)
	時々	106 (30.6)
	しばしば	59 (17.1)
喀痰ランク		
	-	187 (52.8)
	+	119 (33.6)
	++	48 (13.6)
喀痰頻度		
	なし	187 (53.6)
	時々	101 (28.9)
	しばしば	61 (17.5)
呼吸音		
	正常	343 (98.6)
	異常	5 (1.4)

咳嗽ランクコード 1=-、2=+、3=++

咳嗽ランク 咳嗽コードを変換したもの

咳嗽頻度コード 1=時々、2=しばしば

咳嗽頻度 咳嗽頻度コードを変換したもの

喀痰ランクコード 1=-、2=+、3=++

喀痰ランク 喀痰コードを変換したもの

喀痰頻度コード 1=時々、2=しばしば

喀痰頻度 喀痰頻度コードを変換したもの

喫煙有無コード 1=無、2=中止、3=有 喫煙有無 喫煙有無コードを変換したもの

喫煙本数コード 1日あたり本数 喫煙年数

呼吸音コード 1=正常、2=異常

呼吸音 呼吸音コードを変換したもの

表 3. 内科項目と SP-A との関連

	Odds Ratio	(95%信頼区間)	P value
咳嗽ランク	1.32	(0.47, 3.71)	0.30
喀痰ランク	1.13	(0.40, 3.19)	0.41
呼吸音ランク	9.61	(0.08, 1151.37)	0.18
咳嗽頻度	1.08	(0.38, 3.13)	0.44
喀痰頻度	0.86	(0.29, 2.54)	0.39

表 4. 内科項目と SP-D との関連

	Odds Ratio	(95%信頼区間)	P value
咳嗽ランク	1.91	(1.01, 3.62)	0.024
喀痰ランク	1.77	(0.94, 3.33)	0.039
呼吸音ランク	4.84	(0.27, 86.08)	0.14
咳嗽頻度	2.14	(1.13, 4.06)	0.010
喀痰頻度	2.19	(1.14, 4.18)	0.009

表 5. SP-A とダイオキシン類との関連

	%Change	(95% CI)	P value
2, 3, 7, 8-TCDD	40.5	(7.9, 24.5)	<0.0001
1, 2, 3, 7, 8-PeCDD	42.5	(8.6, 25.3)	<0.0001
1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDD	6.6	(-4.6, 10.8)	0.47
1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDD	16.4	(0.4, 13.7)	0.038
1, 2, 3, 7, 8, 9-HxCDD	14.7	(-1.0, 13.7)	0.09
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDD	12.0	(-3.4, 14.3)	0.25
OCDD	13.5	(-3.1, 15.2)	0.21
2, 3, 7, 8-TCDF	6.0	(-3.0, 8.5)	0.38
1, 2, 3, 7, 8-PeCDF	26.6	(3.4, 18.6)	0.004
2, 3, 4, 7, 8-PeCDF	8.4	(0.0, 7.2)	0.047
1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDF	5.3	(-1.2, 5.9)	0.20
1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF	13.6	(0.8, 10.9)	0.022
2, 3, 4, 6, 7, 8-HxCDF	9.4	(-9.5, 19.5)	0.58
1, 2, 3, 7, 8, 9-HxCDF	(全て検出限界未満)		
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDF	2.3	(-5.2, 7.7)	0.76
1, 2, 3, 4, 7, 8, 9-HpCDF	-68.0	(-69.4, 21.1)	0.16
OCDF	-26.3	(-28.4, 7.1)	0.20
3, 4, 4', 5-TCB (#81)	22.3	(-10.1, 32.4)	0.37
3, 3', 4, 4'-TCB (#77)	35.5	(3.9, 25.3)	0.006
3, 3', 4, 4', 5-PeCB (#126)	28.1	(5.6, 17.4)	<0.0001
3, 3', 4, 4', 5, 5'-HxCB (#169)	31.7	(7.2, 18.5)	<0.0001

表 6. SP-D とダイオキシン類との関連

2, 3, 7, 8-TCDD	6.5	(-8.6, 15.6)	0.65
1, 2, 3, 7, 8-PeCDD	-7.9	(-14.2, 8.6)	0.55
1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDD	-6.3	(-13.8, 9.6)	0.64
1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDD	-10.9	(-14.0, 5.1)	0.33
1, 2, 3, 7, 8, 9-HxCDD	-15.2	(-16.7, 4.0)	0.20
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDD	-2.7	(-13.7, 13.1)	0.86
OCDD	-2.2	(-13.8, 13.8)	0.89
2, 3, 7, 8-TCDF	-6.8	(-11.3, 6.1)	0.51
1, 2, 3, 7, 8-PeCDF	-2.5	(-11.5, 10.6)	0.85
2, 3, 4, 7, 8-PeCDF	-1.2	(-5.9, 5.2)	0.86
1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDF	-6.1	(-7.9, 2.8)	0.33
1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF	-7.2	(-10.4, 4.5)	0.41
2, 3, 4, 6, 7, 8-HxCDF	8.2	(-17.2, 29.3)	0.76
1, 2, 3, 7, 8, 9-HxCDF	(全て検出限界未満)		
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDF	4.0	(-8.2, 12.6)	0.75
1, 2, 3, 4, 7, 8, 9-HpCDF	6.0	(-66.0, 209.7)	0.96
OCDF	-1.4	(-28.1, 37.4)	0.97
3, 4, 4', 5-TCB(#81)	-23.6	(-34.8, 21.3)	0.46
3, 3', 4, 4'-TCB(#77)	-8.0	(-17.1, 12.3)	0.64
3, 3', 4, 4', 5-PeCB(#126)	-1.2	(-8.8, 8.4)	0.90
3, 3', 4, 4', 5, 5'-HxCB(#169)	15.2	(-2.2, 15.6)	0.15

分担研究報告書

油症認定患者における IL-26 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 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

研究要旨 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。

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、今でもご瘡様の皮膚症状、咳や痰などの呼吸器症状、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より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。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⁾、ダイオキシン類の代謝経路を知る上で重要視されている。最近の研究により、自己免疫の制御を行う新しいヘルパーT 細胞のサブセットとして、Th17 細胞が発見され、また AhR が Th17 細胞の分化に関与していることが動物実験において報告されている³⁾。

以前我々は油症認定患者において IL-17 値が上昇していることを示し、油症認定患者と Th17 細胞との関連を示唆する結果を得た⁴⁾。油症認定患者の Th17 細胞活性について更に検討すべく、今回我々は、Th17 細胞と深い関わりをもつサイトカインである IL-26 に関して検討を行い、また、油症患者におけるダイオキシン値と IL-17、IL-22 値との相関を検討した。

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 29 名および年齢をあわせた健常人 28 名を対象とした。検診時に採血を行い凍結保存し IL-26 測定用サンプルとした。

②IL-26 の測定；ヒト IL-21 ELISA キット (USCN 社製) を用いて測定を行った。

③検査値との相関；油症患者データベースを元に血清採取時の PCB, PCQ, PCDF と IL-26 値との相関を検討した。

④統計的処理：測定した IL-26 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。

C. 研究結果

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。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。IL-26 値は油症患者 34.08 ± 30.45 pg/ml および健常人 67.9 ± 59.7 pg/ml であり、油症認定患者血清において有意な減少が認められた (図 1)。つづいて、油症認定患者血清中の IL-26 値と PCB, PCQ, PCDF 値に関し検討を行ったが相関は認められず、また、IL-17、IL-22 値との相関もみられなかった (図 2) (図 3)。

D. 考察

Th17 細胞は近年発見された新しい Th 細胞サブセットの 1 つであり、IL-17 や IL-22 などのサイトカインを産生することが知られている。Th17 細胞は関節リウマチなどの自己免疫疾患において病態の主演となることが報告されており、注目を集めている⁵⁾。最近の研究により、Th17 細胞には多数の AhR が発現しており、リガンドの一つである FICZ は Th17 の分化と増殖を亢進させることが報告されている⁶⁾。一方、ナイーブ T 細胞の分化段階において、TCDD は AhR を介して制御性 T 細胞 (Treg) への分化を促進し、Th17 細胞への分化を抑制していると報告された⁶⁾。従って、AhR のリガンドによって T 細胞の分化のシグナルは異なると考えられている。以前我々は油症認定患者において IL-17 値が上昇していることを確認し、油症患者における Th17 細胞の関与を考えた。その一方、血清 IL-22 値は油症認定患者で低下しており、油症患者での T 細胞の分化や増殖の機構が複雑であることを伺わせた。

IL-26 は 2000 年に単離されたサイトカインであり、IL-10 と 25% の相同性を有するとされている。詳細な生理的作用は未だ解明されていないが、関節リウマチ

患者において滑膜細胞から産生される IL-26 は炎症を誘発し、Th17 細胞を誘導すると報告されている⁷⁾。また、炎症性腸疾患では血清 IL-26 が上昇しており、IL-22 と相関していることが報告された⁸⁾。したがって、IL-26 は Th17 細胞と深い関わりがあると考えられている。今回、油症患者の血清 IL-26 値は正常人と比較して低下していた。以前の検討では IL-22 は油症患者で低下しており、今回の結果とあわせると油症患者では Th17 細胞の分化増殖などの機能が抑制されている可能性が考えられた。しかしながら油症患者血清 IL-26 値と PCQ, PCDF, PCB 値との相関はみられず、血清 IL-22 値との相関も見られなかった。今後も油症患者における T 細胞の分化メカニズムに関してさらなる検討が必要と考えられる。

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。マウスでは TCDD が T 細胞の分化に関係することが分かっているため、油症患者におけるサイトカインの動きを解明し、Th17 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

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は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 disruptors--what we have learned from Yusho disease. *Environ Res.* 2001; 86(1): 2-11.
2. Dolwick KM, Schmidt JV, Carver LA, et al: Cloning and expression of a human Ah receptor cDNA. *Mol*

- Pharmacol. 1993; 44(5): 911-7.
3. Kimura A, Naka T, Nohara K, et al: Aryl hydrocarbon receptor regulates Stat1 activation and participates in the development of Th17 cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105(28): 9721-6.
 4. Kuwatsuka Y, Shimizu K, Akiyama Y, et al: Yusho patients show increased serum IL-17, IL-23, IL-1 β , and TNF α levels more than 40 years after accidental polychlorinated biphenyl poisoning. *J Immunotoxicol*. 2013; Epub ahead of print
 5. Kramer JM, Gaffen SL. Interleukin-17: a new paradigm in inflammation, autoimmunity, and therapy. *J Periodontol*. 2007; 78(6): 1083-93.
 6. Quintana FJ, Basso AS, Iglesias AH, et al: Control of T(reg) and T(H)17 cell differentiation by the aryl hydrocarbon receptor. *Nature*. 2008; 453(7191): 65-71.
 7. Corvaisier M, Delneste Y, Jeanvoine H, et al: IL-26 is overexpressed in rheumatoid arthritis and induces proinflammatory cytokine production and Th17 cell generation. *PLoS Biol*. 2012; 10(9): e1001395.
 8. Donnelly RP, Sheikh F, Dickensheets H, et al: Interleukin-26: an IL-10-related cytokine produced by Th17 cells. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2010; 21(5): 393-401.
- 40 years after accidental polychlorinated biphenyl poisoning. *J Immunotoxicol*. 2013; Epub ahead of print
- 鋏塚 大, 小池雄太, 清水和宏, 宇谷厚志: 油症認定患者における IL-21, TGF- β の検討. *福岡医学雑誌* 104(4): 88-90, 2013.
 - 小池雄太, 鋏塚 大, 清水和宏, 宇谷厚志: 油症認定患者における、制御性 T 細胞産生サイトカイン IL-10, IL-35 の検討. *福岡医学雑誌* 104(4): 91-94, 2013.
2. 学会発表
なし
- G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- Kuwatsuka Y, Shimizu K, Akiyama Y, et al: Yusho patients show increased serum IL-17, IL-23, IL-1 β , and TNF α levels more than

図1 油症認定患者、健常人血清におけるIL-26値の比較

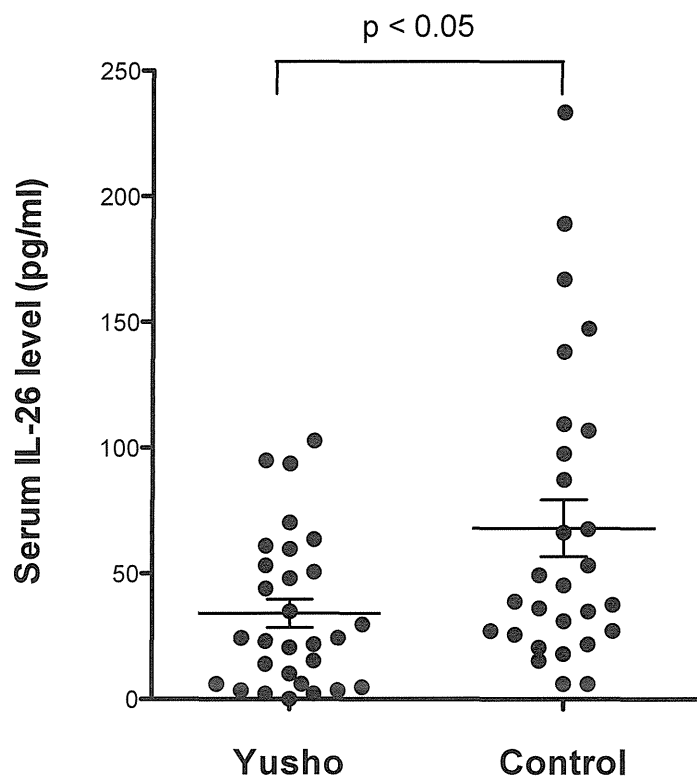


図2 油症患者血清における IL-21 値と PCB, PCQ, PCDF 値との比較

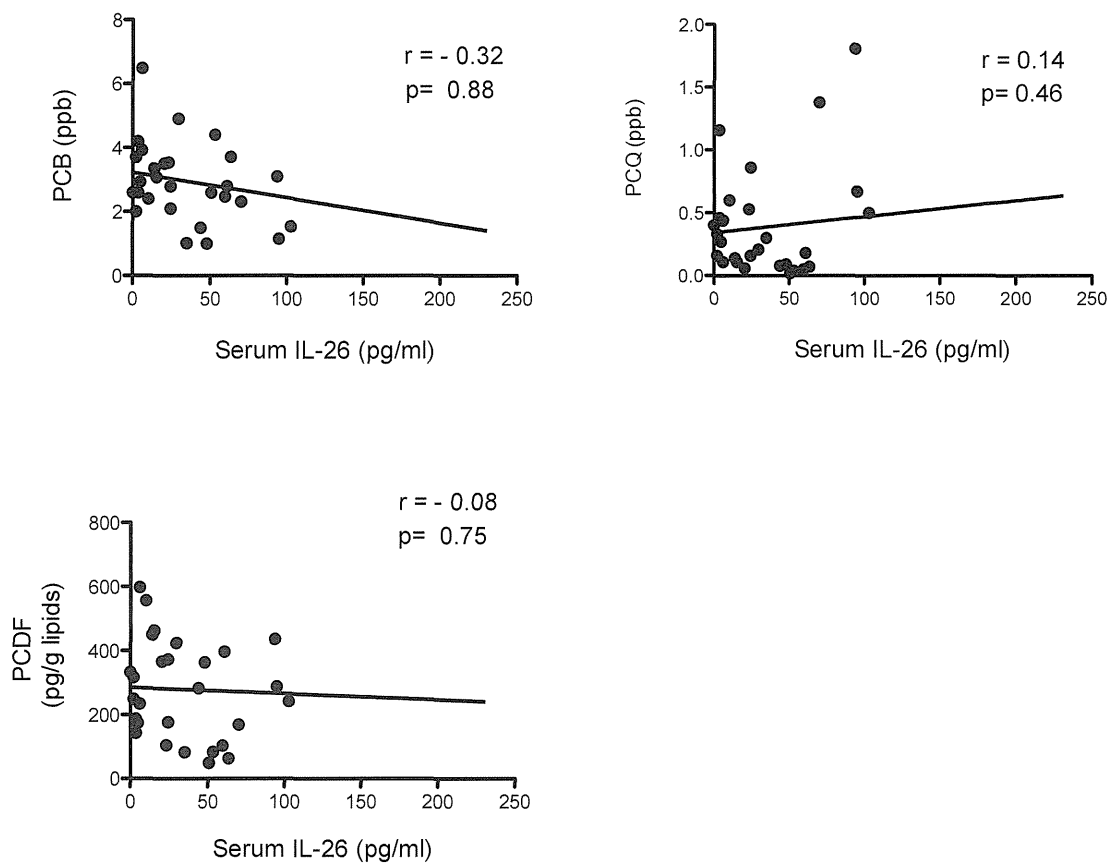
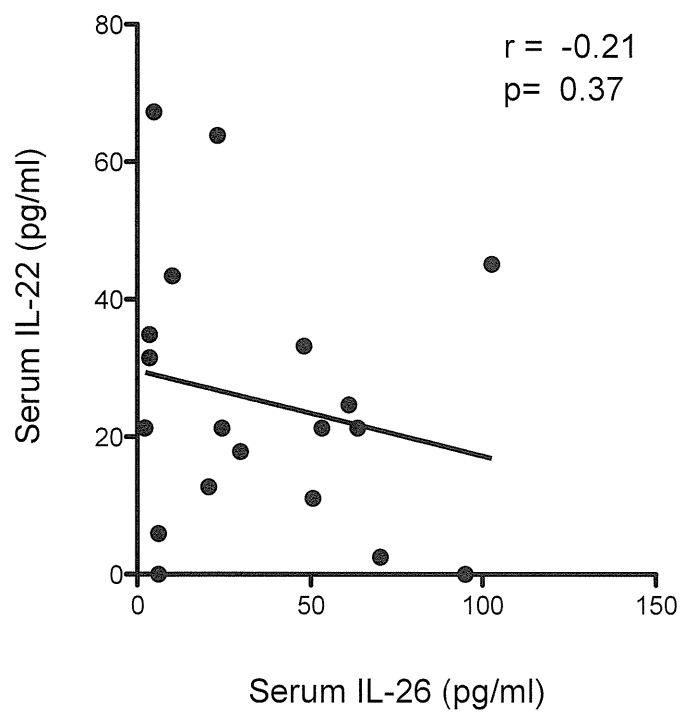
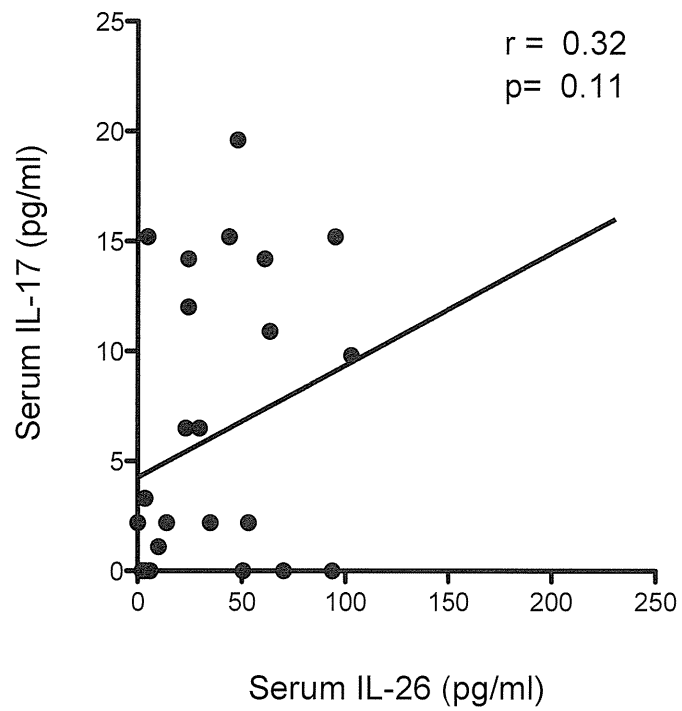


図 3 油症患者血清における IL-21 値と IL-17, IL-22 値との比較



分担研究報告書

油症認定患者における IL-33 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 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

研究要旨 以前我々は、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。今回我々は、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 ($p=0.155$)。

A. 研究目的

油症発生から 40 年以上が経過し、激的な皮膚症状、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である 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)}。我々のグループは油症患者において、Th17 細胞、Treg 細胞から産生されるサイトカインが血清中で上昇していることを示してきた。しかしながら、これらの免疫異常があるものの、油症患者と健常人の炎症性疾患、アレルギー疾患の罹患率は健常人と同程度である。一方ダイオキシンが、AhR を発現しない Th1 細胞、Th2 細胞に与える影響は、実験レベルでも統一の見解が得られていない。

IL-33 は IL-1 や IL-18 と同様、IL-1 family

に属する新規サイトカインとして 2005 年に初めて Schmitz らによりクローニングされた。IL-33 の受容体は ST2 である。IL-33 は通常は核内に存在するが、ネクロシスに伴って細胞外に放出される。ST2 (IL-33 受容体) は Th2 細胞とアレルギー担当細胞 (好塩基球、マスト細胞、好酸球) 上に発現しており、IL-33 はこれらの細胞を活性化する。とくに Th2 細胞を活性化させることでアレルギー性炎症を発症させることに重要な役割を有することが知られている⁵⁾。

油症患者の免疫機能、とくにアレルギー発症リスクについてさらに検討を進めるべく、今回我々は、IL-33 に注目し、油症患者における血清 IL-33 の増減について検討を行った。

B. 研究方法

①対象：2005 年から 2009 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 31 名および年齢をあわせた健常人 31 名を対象とした。検診時に採血を行い凍結保存し IL-33 測定用サンプルとした

②IL-33 の測定；ヒト IL-33 ELISA kit (R&D SYSTEM 社製) を用いて測定を行った。

③検査値との相関；油症患者データベース

スを元に血清採取時の PCB, PCQ, PCDF と IL-33 値との相関を検討した。

④統計的処理:測定した IL-33 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。

C. 研究結果

長崎県の油症患者 31 名, および健常人 31 名の平均年齢は各々 70.1 ± 7.5 歳および 68.2 ± 11.0 歳で有意差はなかった。検討した油症患者におけるダイオキシン濃度は PCB 2.78 ± 1.57 ppb、PCQ 0.41 ± 0.40 ppb、PCDF 201.9 ± 155.2 pg/g lipids であった。血清中の IL-33 値は油症患者 8.758 ± 1.174 pg/ml および健常人 6.774 ± 0.7206 pg/ml であり、油症認定患者血清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 ($p=0.155$)。(図 1)。つづいて、油症認定患者血清中の IL-33 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 (図 2)。

D. 考察

IL-33 は IL-18 と同様に IL-1 ファミリーに属するサイトカインである。その受容体は Th 2 細胞とアレルギー関連細胞(好酸球、好塩基球)に発現する。そのため IL-33 はアレルギー疾患に関与し、アレルギー誘導サイトカインと言われる。例えば、ヒトの全ての遺伝子多型について比較する研究で、IL-33 と IL-33 受容体が気管支喘息の発症に影響することがわかってきている⁶⁾。大保木らは IL-33 欠損マウスでは気管支の炎症が著しく減少していることを報告している⁷⁾。喘息などに対する新しい治療法の開発に役立つことが期待されている。

近年、ベーチェット病患者で血清 IL-33 値が高いという報告⁸⁾や、関節リウマチの病勢と血清中の IL-33 の増加が相関するという報告がなされている⁹⁾。

今回の研究で、油症患者は健常人と比較し、血清 IL-33 値が有意に高値とならなかった。ただ有意ではないにしろ、油症患者の IL-33 値は正常人に比べ高い傾向にあ

り、Th2 細胞を介したアレルギー疾患の発症リスクが高い可能性が示された。

今後も油症患者における免疫応答やアレルギー発症のメカニズムに関してさらなる検討が必要と考えられる。

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のが現状である。油症患者におけるサイトカインの動きを解明し、Th2 細胞、Treg 細胞、Th17 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

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はこの場をかり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):