

れている。

本研究では血液中ダイオキシン、PCB 及び OH-PCB 類一斉分析法を用いて油症認定患者の血液中 OH-PCB 濃度を測定し、OH-PCB の生体影響解明の基礎資料を得ること、OH-PCB とダイオキシン、PCB 類濃度との関連を解析することを目的とした。

## B. 研究方法

図 1 に使用した血液中ダイオキシン、PCB 及び OH-PCB 一斉分析法のフローを示した。OH-PCB は 500 種以上の異性体が存在するが、生体内で主に検出される 5 異性体 (4-OH-CB107、4-OH-CB146、3-OH-CB153、4-OH-CB172、4-OH-CB187) を測定対象とした。表 1 に使用した OH-PCB 標準物質、内部標準を示した。また、表 2 に LC/MS/MS の測定条件(装置)、表 3 に LC/MS/MS の測定条件(Mass)を示した。

分析対象は平成 22 年度油症一斉検診のダイオキシン類測定対象の油症認定患者 230 名の中から任意に抜き出した 183 名である。

(倫理面への配慮)

研究結果の発表に際しては統計的に処理された結果のみを使い、個人を特定できるような情報は存在しない。また、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・考察

平成 22 年度油症一斉検診の油症認定患者の一部(183 名)の血液中 OH-PCB、PCB 及びダイオキシン類濃度を測定した結果を表 4 に示した。総 OH-PCB 濃度の平均値は 310pg/g (36-3,800pg/g) で最も濃度の高

い OH-PCB の異性体は 4-OH-CB187 であった。油症認定患者は PCB に汚染された食用油を摂取しているため血液中総 PCB 濃度の平均は約 2300pg/g (210-15000pg/g) と一般人の平均値より数倍高い。油症認定患者の血液中総 OH-PCB 濃度も、先行研究で報告されている一般人血液中総 OH-PCB 濃度 (16-92 pg/g) の 3.4-19 倍であった。油症認定患者の血液中 OH-PCB 濃度と PCB 濃度との相関を図 2 に示した。OH-PCB 濃度と PCB 濃度との間には正の相関がみられ、PCB 濃度が高いと代謝物の OH-PCB 濃度も高いことが分かった。代謝前の PCB と代謝後の OH-PCB である 4-OH-CB146 と HxCB(#146)、4-OH-CB187 と Hp-CB(#182/187)との関係を図 3 に示した。これら代謝前後の異性体の間にも正の相関が見られ、代謝前の PCB 濃度が高いと代謝後の OH-PCB 濃度も高いことが分かった。

油症検診では「血中 PCB の性状」の異常が油症診断基準に採用されており、油症認定患者は体内のダイオキシン、PCB 濃度が高いため代謝酵素が誘導されていると推察されている。油症認定患者の OH-PCB 濃度とダイオキシン類の PCDD/DF 濃度との関係を図 4 に示したが、両者には有意な相関は見られなかった。

今後、油症認定患者の血液中 OH-PCB 濃度と臨床症状との関連を解析が期待される。

## D. 結論

少量の血液からダイオキシン、PCB、OH-PCB 類を同時に測定できる一斉分析法を開発し、平成 22 年度油症一斉検診の油症認定患者の一部(180 名)の血液中 OH-PCB 濃度を測定した。その結果、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。今後、油症認定患者の血液中 OH-PCB 濃度と臨床症状との関係を解析が期待される。

#### E. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Tobiishi K, Suzuki S, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Kajiwara J, Hirata T, Iida T, Uchi H, Furue M. Improvement of measurement method for hydroxylated polychlorinated biphenyls (OH-PCBs) in blood samples using LC/MS/MS. Fukuoka Igaku Zasshi. 104(4). 128-135. 2013.

2) Tobiishi K, Suzuki S, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Kajiwara J, Hirata T, Iida T, Uchi H, Furue M. Concentration of hydroxylated polychlorinated biphenyls (OH-PCBs) in the blood of Yusho patients in 2010. Fukuoka Igaku Zasshi. 104(4). 136-142. 2013.

##### 2. 学会発表

1) Tobiishi K, Suzuki S, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, kajiwara J, Hirata T, Sasaki S, Miyashita C, Ikeno T, Ito S, Araki A, Kishi R, Uchi H, Furue M Concentration of hydroxylated polychlorinated

biphenyls (OH-PCBs) in the blood of pregnant women in Japan. 33TH INTERNATIONAL SYMPOSIUM HALOGENATED PERSISTENT ORGANIC POLLUTANTS, Daegu, Korea, (2013, August).

#### H. 知的所有権取得

- |           |    |
|-----------|----|
| 1. 特許取得   | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他    | なし |

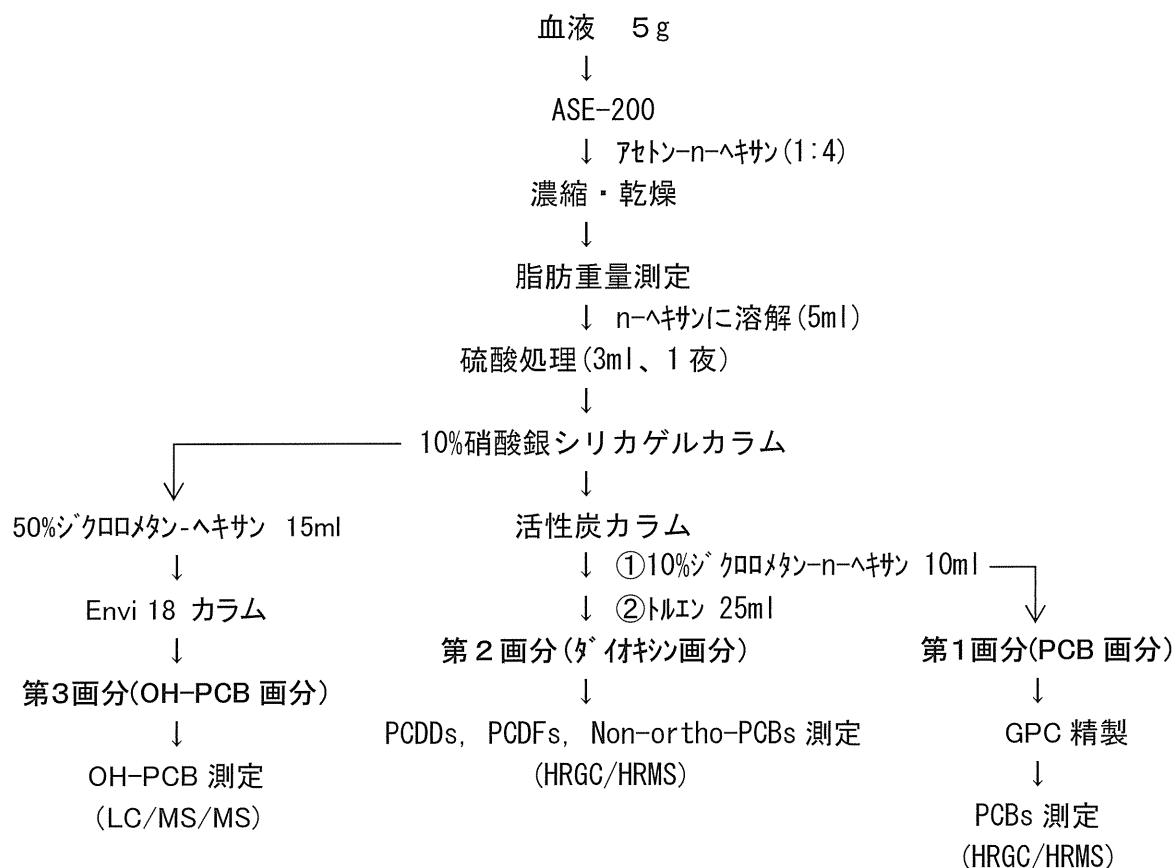


図 1. 血液中 PCDDs, PCDFs, PCBs 及び OH-PCB 一斉分析法

表 1. OH-PCB 標準物質及び内部標準物質

## OH-PCBs standards

Compounds	Abbreviation	
4-OH-2,3,3',4',5-PeCB	4-OH-CB107	4H107
3-OH-2,2',3',4,4',5-HxCB	3'-OH-CB138	3H138
4-OH-2,2',3,4',5,5'-HxCB	4-OH-CB146	4H146
4-OH-2,2',3,3',4',5,5'-HpCB	4'-OH-CB172	4H172
4-OH-2,2',3,4',5,5',6-HpCB	4-OH-CB187	4H187

OH-[<sup>13</sup>C<sub>12</sub>]-PCBs for internal standards

Compounds	Abbreviation	
4-OH-2,3,3',4',5-PeCB	4-OH-CB107	M4H107
4-OH-2',3,4',5,5'-PeCB	4'-OH-CB120	M4H120
3-OH-2,2',3',4,4',5-HxCB	3'-OH-CB138	M3H138
4-OH-2,2',3,4',5,5'-HxCB	4-OH-CB146	M4H146
4-OH-2',3,3',4',5,5'-HxCB	4-OH-CB159	M4H159
4-OH-2,2',3,3',4',5,5'-HpCB	4'-OH-CB172	M4H172
4-OH-2,2',3,4',5,5',6-HpCB	4-OH-CB187	M4H187

表 2 LC/MS/MS による OH-PCB 測定条件(装置)

Instrument	LC: UPLC (Waters) MS/MS: XEVO (Waters)
Column	L-column2 ODS 2.1x100mm, 2 μm
Flow Rate	0.2 mL/min.
Injection Volume	20 μL
Column Temperature	50 °C
Mobile Phase	2mM Ammonium acetate : Methanol = 60 : 40 → 5 : 95 linear gradient
Temperature; Source	120 °C
Desolvation	350 °C
Gas Flow; Cone	Nitrogen, 50 L/hr Nitrogen, 600 L/hr
Desolvation	
Voltage; Cone	40 V
Capillary	2.0kV
Collision	Argon, 10kV
Ionization	ESI-Negative

表 3 LC/MS/MS による OH-PCB 測定条件(Mass)

Compounds		Precursor ion → product ion m/z
OH- PeCB	<sup>12</sup> C	340.87 → 34.97
	<sup>13</sup> C	352.91 → 34.97
OH- HxCB	<sup>12</sup> C	374.83 → 34.97
	<sup>13</sup> C	386.87 → 34.97
OH- HpCB	<sup>12</sup> C	408.79 → 34.97
	<sup>13</sup> C	420.83 → 34.97

表 4 油症認定患者の血液中 OH-PCB、PCB 及びダイオキシン類濃度  
(2010 年、n=183)

Congeners		Mean	Median	Min.	Max.	SD	CV
PeCB-OH	<b>4-OH-CB107</b>	67	49	ND	530	68.8	1.03
HxCB-OH	<b>4-OH-CB146</b> + 3-OH-CB153	96	71	8.4	1,200	107	1.11
HpCB-OH	<b>4-OH-CB187</b>	120	77	ND	1,300	131	1.12
	4'-OH-CB172	29	20	ND	380	35.10	1.22
Total OH-PCB		310	230	36	3,800	340	1.09
Total Pe-CB		150	130	11	830	111	0.734
Total HxCB		1,000	820	80	6,300	785	0.774
Total HpCB		840	620	86	6,600	793	0.942
Total PCB		2,300	1,800	210	15,000	1,800	0.799
Total PCDD		2.4	2.0	0.49	7.5	1.32	0.558
Total PCDF		0.70	0.31	0.034	5.5	0.922	1.32
Total PCDD/DF		3.1	2.7	0.54	11	1.79	0.584
Total Co-PCB		1.0	0.90	0.13	4.8	0.686	0.663
Total dioxins		4.1	3.8	0.74	13	2.23	0.545

ND: not detected, SD: Standard deviation, CV: Coefficient Variation, ( pg / g )

CB: chlorinated biphenyl, Pe: penta, He: hexa, Hp: hepta,

PCDD: polydichlorinated dibenzo-p-dioxin,

PCDF: polydichlorinated dibenzofuran, Co: coplanar

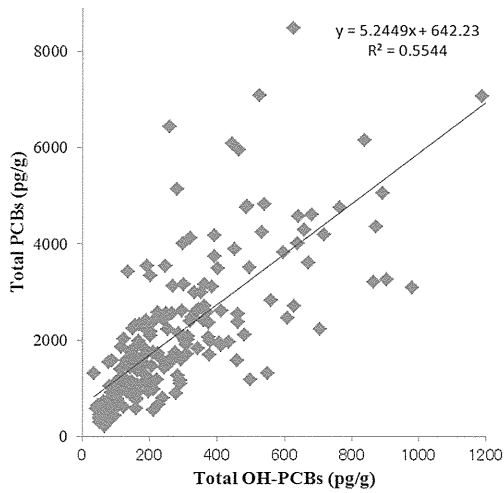


図 2 油症認定患者の血液中OH - PCBとPCB濃度の相関  
(2010年、n=183)

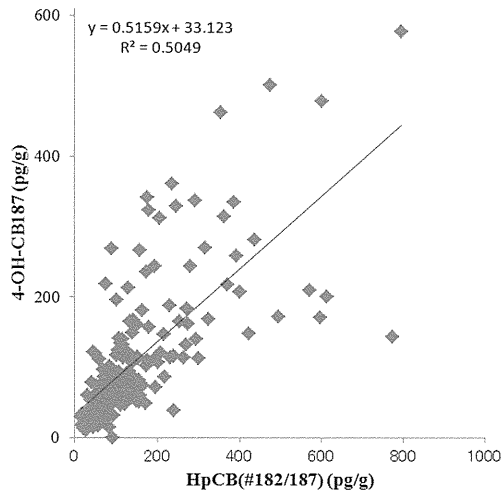
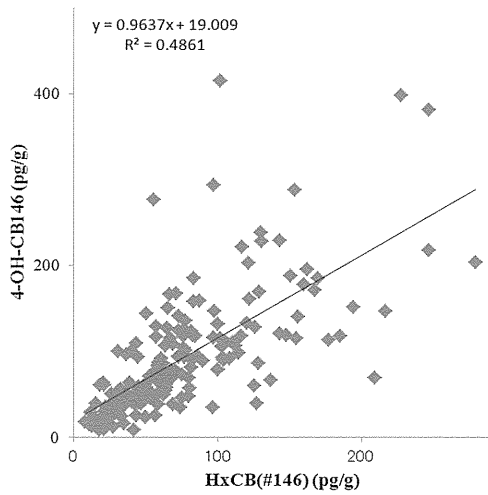


図 3 油症認定患者の血液中OH - PCBと関連するPCB異性体濃度の相関  
(2010年、n=183)

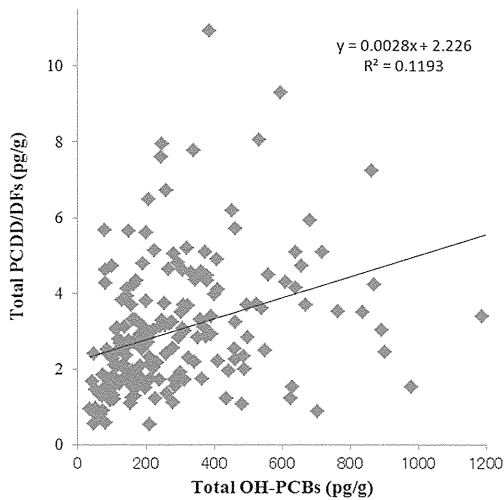


図 4 油症認定患者の血液中OH - PCBとPCDD/DF濃度の相関  
(2010年、n=183)

## 分担研究報告書

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

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

研究協力者 松本 伸哉 奈良県立医科大学 健康政策医学講座 専修生

今村 知明 奈良県立医科大学 健康政策医学講座 教授

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

**研究要旨** 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。

## A. 研究目的

これまで、平成 14 年度以降に油症検診の際にダイオキシン類濃度の計測をしている。我々は、測定されたダイオキシン類濃度データを用いて、ダイオキシン類の半減期に関する研究を行っており、平成 20 年度の研究では各患者の半減期が異なることを示した[1]。平成 21 年度の研究では半減期と症状の関係を明らかにし [2]、平成 23 年度の研究では即時的な影響と体内負荷量の変動を分離した[3]。

平成 23 年度に患者の芳香族炭化水素受容体 (Arylhydrocarbon Receptor, AhR) の SNP (一塩基多型) に関する調査が行われている。ダイオキシン類は、AhR に結合し、チトクローム P450 などの解毒酵素の産生することが知られている。

本研究では、ダイオキシン類の半減期と SNP の関係を確認することを目的とした。

## B. 研究方法

## B. 1. 対象患者

AhR の SNP 検査を行った患者のうち、2002 年～2010 年の間に 2 回以上ダイオキ

シン類濃度の測定を実施し、最初の測定から最後の測定までの間が 4 年以上の患者で、平均血中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度が 50 pg/g lipid 以上の患者、93 名を対象とした。表 1 に性別・年齢別の分布を示す。

## B. 2. 分析手法

対象患者の症状から、濃度の変化率を導く方程式を想定する。

$$a_i = \alpha_0 + \alpha_1 x_{i1} + \dots + \alpha_n x_{in}$$

$i$ : 患者番号

$x_{ij}$ : 患者  $i$  症状  $j$  に対する症状の強さ

$\alpha_j$ : 半減期を推定する係数

このとき、患者  $i$  の半減期は次の式で与えられる。

$$HalfLife_i = -\frac{\ln(2)}{a_i}$$

平成 21 年度の研究と同様に、各患者の半減期逆数を用いて、各患者の血液脂質中の PeCDF 濃度の自然対数を推定する式を組み立てる。

$$\log_2 C_{it} = b_i - a_i t$$

$t$ : 測定年度

そして、体重の変化が半減期へ影響を及ぼすのではなく、体重が濃度へ直接影響を及ぼすモデルを付加する。

$$C(t) = \frac{C_0}{Q_0^\gamma} \cdot Q(t)^\gamma \cdot e^{at}$$

これを対数化し、線形結合で表現できるとする。

$$\log_2 C_{it} = b_i + \log_2 \frac{C_{i0}}{Q_{i0}} + \gamma \cdot \log_2 Q_t - a_i t$$

これを対数化し、線形結合で表現できるとする。

半減期係数を求める係数と、各患者の濃度の半減期を未知数とする過剰な連立方程式を組み立てた。

$$\begin{bmatrix} \log_2 C_{11} \\ \vdots \\ \log_2 C_{1l} \\ \log_2 C_{21} \\ \vdots \\ \log_2 C_{ml} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & Q_{11} & 1 \cdot x_{11} & \dots & 1 \cdot x_{1n} & 1 \\ \vdots & \vdots & \vdots & & \vdots & \vdots \\ l & Q_{1l} & l \cdot x_{11} & \dots & l \cdot x_{1n} & 1 \\ 1 & Q_{21} & 1 \cdot x_{21} & \dots & 1 \cdot x_{2n} & 1 \\ \vdots & \vdots & \vdots & & \vdots & \vdots \\ l & Q_{ml} & l \cdot x_{m1} & \dots & l \cdot x_{mn} & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \alpha_0 \\ \gamma \\ \alpha_1 \\ \vdots \\ \alpha_n \\ b_1 \\ b_2 \\ \vdots \\ b_m \end{bmatrix}$$

統計ツールRのlm機能を用いて解くことにより、症状から半減期逆数を求める方程式を作成した。症状の項目のすべてに対して係数を求め、その統計値を比較し、もっともフィットしたと考えられる症状を確定する。順次、症状を増やしていくことで、半減期逆数を求める方程式を作成した。

## C. 研究結果

### C. 1. 血中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度を推定する式

表 2 に、2, 3, 4, 7, 8-PeCDF の血中濃度を推定する式の推定結果を示す。図 1 に、表 2 の中で濃度の変化率を推定する箇所だけを取りだした式を示す。この式に、C/T 型患者の項に「1」を代入すると、-0.007715 となり、C/T 型の患者の半減期が約 90 年で、C/T 型以外の患者は、C/T 型患者の項に「0」を代入すると、-0.016865 となり、半減期が 40 年で、C/T 型の患者で半減期が長いという結果であった。

### C. 2. 血中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度を推定する式 (T/T 型以外)

T/T 型の患者の年齢分布が他と異なることから、T/T 型を対象外とし、C/C 型と C/T 型を対象とした。2, 3, 4, 7, 8-PeCDF の血中濃度を推定する式の推定結果を示す (表 3)。図 2 に、表 3 の中で濃度の変化率を推定する箇所だけを取りだした式を示す。この式に、C/T 型患者の項に「1」を代入すると、-0.007644 となり、この逆数で、C/T 型の患者は半減期が約 90 年であった。C/C 型の患者は、C/T 型患者の項に「0」を代入すると、-0.01705 となり、C/C 型の患者は、半減期が 40 年であった。C/T 型の患者で、半減期が長いという結果であった。

### C. 2. 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 体内負荷量推定の係数 (T/T 型以外)

血中ダイオキシン類濃度は、測定時の種々の影響を受ける。体内の各異性体の総量 (体内負荷量) の変化を推定すべきである。Deurenberg は、性・年齢・BMI から、体脂肪率を推定する式を提案した [4]。

$$BF\% = 1.20 \times BMI + 0.23 \times age - 10.8 \times sex - 5.4$$

age(years)

sex:male(0)/female(1)

この推定体脂肪率と体重を掛け合わせ、体脂肪量を推定することができる。さらに、血中脂質あたりのダイオキシン類濃度をかけることにより、体内負荷量を推定することができる。この推定体内負荷量を目的変数として、この変化の推定する式を推定した。

表 4 に、2, 3, 4, 7, 8-PeCDF の体内負荷量を推定する式の推定結果を示す。図 3 に、表 4 の中で濃度の変化率を推定する箇所だけを取りだした式を示す。半減期が最長となったのは、最近の粉瘤傾向 (最小 1) かつ SNP (C/T 型) のときで、濃度の変化率は -0.013238 で、半減期は 52.3 年であった。半減期が最短となったのは最近の粉瘤傾向 (最大 2) かつ SNP (C/C 型) のときであり、濃度の変化率は -0.03988 で、半減期は 17.4 年であった。



## D. 考察

T/T 型の SNP では、CYP1A1 発現が増加することが知られている。しかし、表 2 で、C/T 型の SNP が式に採用されたが、T/T 型の SNP は式に採用されなかった。対象患者中の T/T 型は、他の型に比べて人数が少なく、特に女性では、極端に人数が少なかった。人数が少ないことや、年齢分布が異なることから、T/T 型の特徴が式に反映されなかったものと考えられる。

T/T 型を除いて分析を行っても(表 3) 表 2 に示したのと同様に C/T 型が採用された。つまり、C/C 型よりも C/T 型において半減期が長いという結果になった。我々は半減期の長さは、症状の違いと関係していると報告しているため[5]、C/C 型の患者の方が、症状が弱いという可能性もある。しかし、油症発生後 40 年が経過しており、逆の可能性もある。我々は、半減期が伸びている可能性を指摘しており[6]、症状が強く出ている患者が先に症状が弱くなる可能性もある。今後さらに対象人数を増加し、状況を合わせるにより適切な推定が可能であると考ええる。

## E. 参考文献

- 1) 今村知明、小池創一、松本伸哉、神奈川芳行、赤羽学：油症の各患者の血中 PECDF 濃度の半減期のバリエーションに関する研究：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 20 年度総括・分担研究報告書：2009 年 3 月
- 2) 油症患者の血中 2, 3, 4, 7, 8-PECDF の半減期と症状の関係に関する研究：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 21 年度総括・分担研究報告書
- 3) カネミ油症患者の症状と 2, 3, 4, 7, 8-PECDF の半減期に関する研究：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 23 年度総括・分担研究報告書
- 4) Deurenberg, P., Weststrate, J.A., Seidell, J.C.. 1991. Body mass index as a measure of body fatness: age- and sex-specific prediction formulas. *Br J Nutr* 65(2):105-114.
- 5) Matsumoto, S., Akahane, M., Kanagawa, Y., Kajiwara, J., Todaka, T., Yasukawa, F., Uchi, H., Masutaka, F., Imamura, T. (2013). Individuals' half-lives for 2, 3, 4, 7, 8-penta-chlorodibenzofuran (PeCDF) in blood: Correlation with clinical manifestations and laboratory results in subjects with Yusho. *Chemosphere*, 92(7), 772-662
- 6) Matsumoto, S., Akahane, M., Kanagawa, Y., Kajiwara, J., Uchi, H., Furue, M., Imamura, T. (2013). DISTRIBUTION OF 2, 3, 4, 7, 8-PENTACHLORODIBENZOFURAN (PeCDF) HALF-LIVES IN YUSHO PATIENTS. *Dioxin* 2013

表 1 対象患者人数

年齢	男性			女性		
	C/C	C/T	T/T	C/C	C/T	T/T
40-49				1	1	
50-59	1	1		4	4	1
60-69	9	7	2	10	13	1
70-79	8	4	6	9	7	1
80-89	1	1			1	

表 2 血中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度推定の係数

	係数	t value	p value
測定時血中脂質濃度	-0.426797	-8.029	$1.83 \times 10^{-14}$
測定時体重	0.691457	3.867	0.000133
濃度変化率定数項	-0.016865	-5.914	$8.48 \times 10^{-09}$
濃度変化率 C/T 患者	0.009150	2.185	0.029597

図 1 濃度変化率を推定する式

$$[\text{濃度の変化率}] = -0.016865 + 0.009150 \times [C/T \text{ 患者}]$$

表 3 血中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度推定の係数 (T/T 以外)

	係数	t value	p value
測定時血中脂質濃度	-0.429120	-7.507	$8.16 \times 10^{-13}$
測定時体重	0.708608	3.690	0.00027
濃度変化率定数項	-0.017050	-5.151	$4.91 \times 10^{-07}$
濃度変化率 C/T 患者	0.009406	2.120	0.034895

図 2 濃度変化率を推定する式

$$[\text{濃度の変化率}] = -0.017050 + 0.009406 \times [C/T \text{ 患者}]$$

表 4 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 体内負荷量推定の係数 (T/T 以外)

	係数	t value	P value
測定時血中脂質濃度	-0.476070	-8.414	$2.09 \times 10^{-15}$
濃度変化率定数項	-0.004960	-0.563	0.57397
濃度変化率最近の粉瘤傾向	-0.017460	-2.754	0.00627
濃度変化率 SNP (C/T=1, C/C=0)	0.009182	2.039	0.04235

図3 濃度変化率を推定する式

$$\begin{aligned}
 & \text{[濃度の変化率]} \\
 & = -0.004960 - 0.017460 \times \text{[最近の粉瘤蛍光]} + 0.009182 \\
 & \times \text{[C/T患者]}
 \end{aligned}$$

## 分担研究報告書

## 油症患者における AhR 遺伝子多型に関する研究

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  
 研究協力者 松本 伸哉 奈良県立医科大学 健康政策医学講座 専修生  
 今村 知明 奈良県立医科大学 健康政策医学講座 教授  
 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  
 古江 増隆 九州大学 大学院医学研究科皮膚科学分野 教授  
 内 博史 油症ダイオキシン研究診療センター 副センター長

**研究要旨** 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。

## A. 研究目的

ダイオキシン類は、体内に入ると、細胞質にある芳香族炭化水素受容体 (Arylhydrocarbon Receptor, AhR) と結合し、様々な作用を引き起こす。その一つとして、活性化された AhR は転写調節因子として働き、薬物代謝酵素遺伝子の転写を促進する [1]。それにより、ホルモンなどの代謝に変化が生じ生理的機能が攪乱されると考えられている。遺伝子の塩基の一部が置換している遺伝子多型では、それぞれの反応が異なることが知られている。AhR 遺伝子のプロモーター領域における C⇒T の一塩基多型 (SNP: Single Nucleotide Polymorphism) の場合、T/T 型では CYP1A1 の発現が増加することが知られている [2]。

本研究では、油症患者における AhR 遺伝子の SNP を調査し、その特徴を明らかにするとともに、油症患者健康実態調査 (平成 20 年度実施)<sup>1</sup> の「症状」との関係进行分析

することを目的とした。

## B. 研究方法

## B. 1. 対象患者

油症患者のうち 220 名を対象とした。男性 118 名、女性 102 名であった。対象者の基本情報を表 1 に示す。

## B. 2. 分析手法

AhR 遺伝子のプロモーター領域の SNP (C ⇒T の変異) の調査結果を用いて分析した。性別、年齢階級別 (10 歳刻み) に SNP の頻度分析を実施した。

さらに、油症患者健康実態調査 (平成 20 年度実施) における、脳卒中、心筋梗塞、高血圧等の症状 [3] の有無と AhR 遺伝子の SNP の関係を分析した。

また、平成 23 年度に正常対照群の症状に関する調査をファックスを用いて実施しているが、調査方法によるバイアスが無いか検証するため、本年度は郵送方式による正常対照群の調査を実施した。

## C. 研究結果

## C. 1. SNPs ごとの年齢分布

表 2 に、SNPs ・性別ごとの人数と年齢の最小・最大・平均の値を示す。C/C 型では男女ともに、64 歳であった。C/T 型では、

<sup>1</sup> 調査の詳細については「油症患者に係る健康実態調査結果の報告 (本文)」を参照のこと。  
<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r98520000005hks.html>

男性が 63 歳、女性が 67 歳であった。T/T 型では、男性が 69 歳に対して、女性が 60 歳に満たなかった。

図 1 に、男性の遺伝子型ごとの年齢分布を示す。図 2 に女性の遺伝子型ごとの年齢分布を示す。

### C. 2. 65 歳～79 歳の年齢分布と血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度の分布

表 3 に、65 歳～79 歳の人数と最小・最大・平均年齢を示す。

表 4 に、65 歳～79 歳の患者の 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度の分布を示す。

### C. 3. 重篤な疾患と遺伝子型による分布

表 5 に、年齢区分別、遺伝子型別の脳卒中患者の数を示す。

表 6 に、年齢区分別、遺伝子型別の脳梗塞患者の数を示す。

表 7 に、年齢区分別、遺伝子型別の心筋梗塞患者の数を示す。

表 8 に、年齢区分別、遺伝子型別の動脈硬化患者の数を示す。

表 9 に、年齢区分別、遺伝子型別の高血圧患者の数を示す。

表 10 に、年齢区分別、遺伝子型別の何らかのガン患者の数を示す。

## D. 考察

本研究によって SNPs のうち、T/T 型の女性は、他の変異型と患者の年齢ごとの分布が異なることが明らかとなった。本研究では分布が異なる原因まで分析することは不可能であるが、注目すべき結果であるため、異なる分布が発生した要因に関して推測を試みる。

T/T 型の女性のみが元々少なかった、つまりカネミオイルの摂取時点で変異型の年齢分布が既に異なっていたということもありうるが、その可能性は油症発生時の患者数から考えても限りなく低い。よって、油症発生後の長い経過における「何らかの理由」により、T/T 型の高齢女性だけが他の変異型に比べて著明に減少したと考えるのが自然である。

60 代の女性の C/C 型は 12 人で、C/T 型は 15 人であるのに対して、T/T 型は、3 人

であったため、T/T 型は他の変異型に比べて 4 分の 1 から 5 分の 1 である。これに対し、男性の T/T 型は他の変異型のほぼ半分の人数であるため、女性の T/T 型が、油症発生後の経過において半分に減少している可能性が高い。このことから、油症特有に T/T 型の女性が減少（死亡）する「何らかの理由」が存在する可能性がある。

そこで本研究では、生存/死亡に関与する可能性が高い重篤な症状として、「脳卒中」「脳梗塞」「心筋梗塞」「動脈硬化」「高血圧」「何らかのガン」に着目した分析も行った。「脳卒中」「脳梗塞」「心筋梗塞」「動脈硬化」「高血圧」の人数は、T/T 型では少なかった。また、「何らかのガン」の患者では、T/T 型の患者はいなかった。以上のことから、T/T 型の女性患者では、「何らかのガン」で、すでに亡くなっている方が多いのではないだろうかと推測される。

## E. 参考文献

- 1) Mimura J, Fujii-Kuriyama Y. Functional role of AhR in the expression of toxic effects by TCDD. *Biochim Biophys Acta*. 2003;1619(3):263-8.
- 2) Harper PA, Wong Jm, Lam MS, Okey AB. Polymorphisms in the human AH receptor. *Chem Biol Interact*. 2002;141(1-2):161-87.
- 3) 「油症患者に係る健康実態調査結果の報告」  
<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r98520000005hks.htm>

表 1 対象患者人数

	分類	人数		
性別	女	102		
	男	118	男	女
SNPs	C/C	97	54	43
	C/T	91	46	45
	no template	2	1	1
	T/T	30	17	13

表 2 対象患者人数

SNPs	性別	人数	最小年齢	最大年齢	平均年齢
C/C	女	43	38	82	64.86
C/T	女	45	40	85	66.96
T/T	女	13	40	83	59.69
C/C	男	54	32	84	64.37
C/T	男	46	37	92	63.15
T/T	男	17	44	82	69.18

図 1 男性の遺伝子型ごとの年齢分布

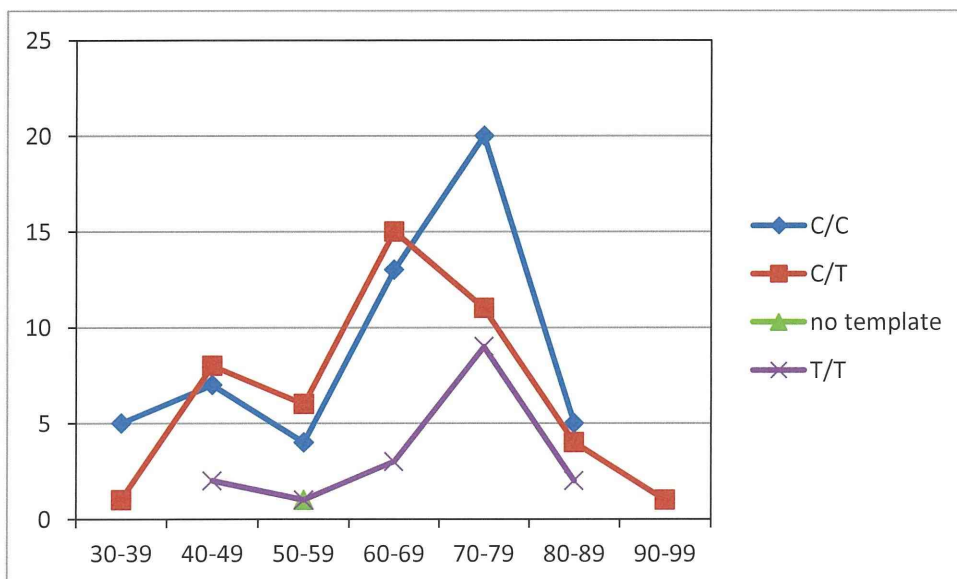


図 2 女性の遺伝子型ごとの年齢分布

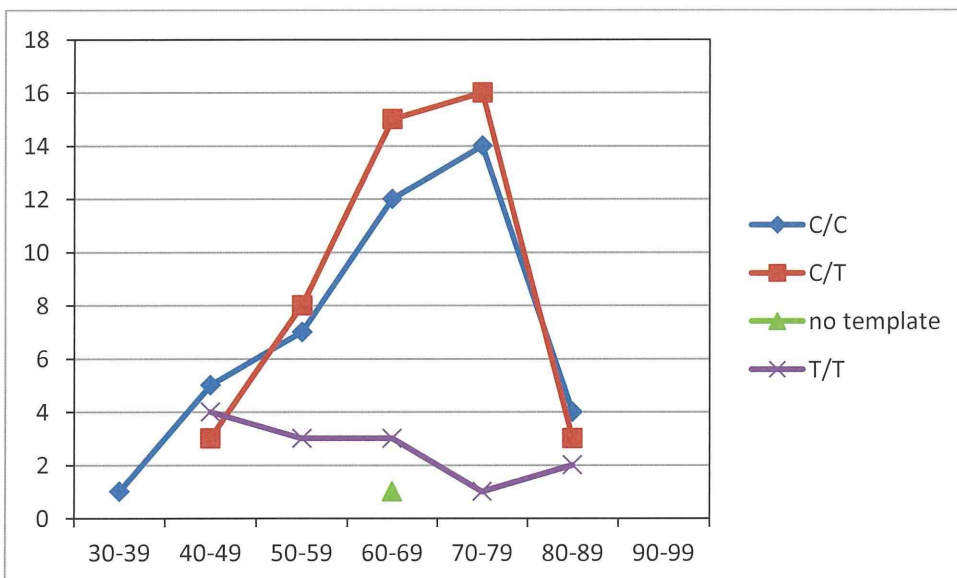


表 3 65 歳～79 歳の人数と最小・最大・平均年齢

SNPs	性別	人数	最小年齢	最大年齢	平均年齢	標準偏差
C/C	女	22	65	79	71.41	3.65
C/T	女	25	67	78	72.24	3.54
T/T	女	3	66	77	70.00	4.97
C/C	男	31	65	79	71.74	4.42
C/T	男	18	66	79	71.17	3.86
T/T	男	10	69	79	74.90	2.91

表 4 65 歳～79 歳の患者の 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度の分布

SNPs	性別	人数	最小濃度	最大濃度	平均濃度	標準偏差	中央値
C/C	女	22	20.05	792.38	262.74	199.32	215.65
C/T	女	25	14.85	872.13	259.88	219.51	209.41
T/T	女	3	42.41	417.29	245.74	154.69	277.53
C/C	男	31	3.96	510.62	99.11	118.92	57.49
C/T	男	18	7.02	673.25	125.81	173.11	60.05
T/T	男	10	37.89	276.72	140.78	90.68	78.06

表 5 年齢区分別、遺伝子型別の脳卒中患者の数

性別	SNPs	疾患なし				疾患あり		総計
		30-64	65-74	75-99	集計	75-99	集計	
女	C/C	17	17	9	43			43
	C/T	17	16	12	45			45
	no template		1		1			1
	T/T	8	2	3	13			13
男	C/C	18	20	15	53	1	1	54
	C/T	23	14	8	45	1	1	46
	no template	1			1			1
	T/T	5	3	9	17			17
総計		89	73	56	218	2	2	220



表 6 年齢区分別、遺伝子型別の脳梗塞患者の数

性別	SNPs	疾患なし				疾患あり				総計
		30-64	65-74	75-99	集計	30-64	65-74	75-99	集計	
女	C/C	17	16	9	42		1		1	43
	C/T	15	16	12	43	2			2	45
	no template		1		1					1
	T/T	8	2	3	13					13
男	C/C	18	18	14	50		2	2	4	54
	C/T	23	13	9	45		1		1	46
	no template	1			1					1
	T/T	4	3	9	16	1			1	17
総計		86	69	56	211	3	4	2	9	220

表 7 年齢区分別、遺伝子型別の心筋梗塞患者の数

性別	SNPs	疾患なし				疾患あり				総計
		30-64	65-74	75-99	集計	30-64	65-74	75-99	集計	
女	C/C	17	16	8	41		1	1	2	43
	C/T	17	16	12	45					45
	no template		1		1					1
	T/T	8	2	3	13					13
男	C/C	17	20	14	51	1		2	3	54
	C/T	23	14	9	46					46
	no template	1			1					1
	T/T	5	3	9	17					17
総計		88	72	55	215	1	1	3	5	220

表 8 年齢区分別、遺伝子型別の動脈硬化患者の数

性別	SNPs	疾患なし				疾患あり				総計
		30-64	65-74	75-99	集計	30-64	65-74	75-99	集計	
女	C/C	16	15	8	39	1	2	1	4	43
	C/T	17	16	11	44			1	1	45
	no template		1		1					1
	T/T	8	2	3	13					13
男	C/C	18	19	13	50		1	3	4	54
	C/T	23	14	9	46					46
	no template	1			1					1
	T/T	5	3	7	15			2	2	17
総計		88	70	51	209	1	3	7	11	220

表 9 年齢区分別、遺伝子型別の高血圧患者の数

性別	SNPs	疾患なし				疾患あり				総計
		30-64	65-74	75-99	集計	30-64	65-74	75-99	集計	
女	C/C	12	11	7	30	5	6	2	13	43
	C/T	14	8	7	29	3	8	5	16	45
	no template		1		1					1
	T/T	8	2	2	12			1	1	13
男	C/C	12	12	12	36	6	8	4	18	54
	C/T	20	8	4	32	3	6	5	14	46
	no template	1			1					1
	T/T	2	1	4	7	3	2	5	10	17
総計		69	43	36	148	20	30	22	72	220

表 1 0 年齢区分別、遺伝子型別の何らかのガン患者の数

	SNPs	ガンなし	何らかのガン	計
女	C/C	42	1	43
	C/T	39	6	45
	no template	1	0	1
	T/T	13	0	13
男	C/C	50	4	54
	C/T	45	1	46
	no template	1	0	1
	T/T	17	0	17
総計		208	12	220

## 分担研究報告書

## 大脳感覚認知機能の標準化解析法の開発

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。

## 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、一昨年より、触覚刺激と脳磁図を用いた、新たな評価方法の研究開発を行っている<sup>11)</sup>。昨年度は、大脳レベルでの感覚認知機構の評価を行うため、脳磁