

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 鋤塚大 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役となってい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に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.

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

40 years after accidental polychlorinated biphenyl poisoning. *J Immunotoxicol*. 2013; Epub ahead of print

- 鍬塚 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, 鍬塚 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

図1 油症認定患者、健常人血清におけるIL-26値の比較

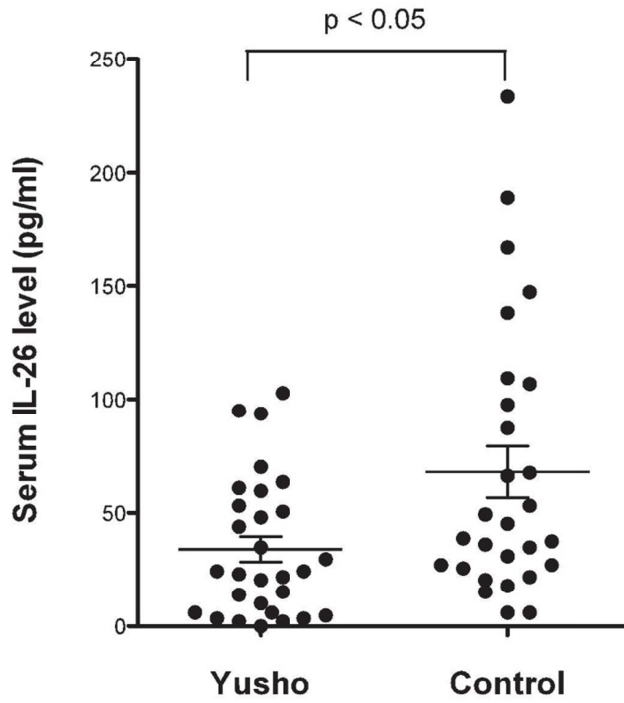


図2 油症患者血清におけるIL-21 値とPCB, PCQ, PCDF 値との比較

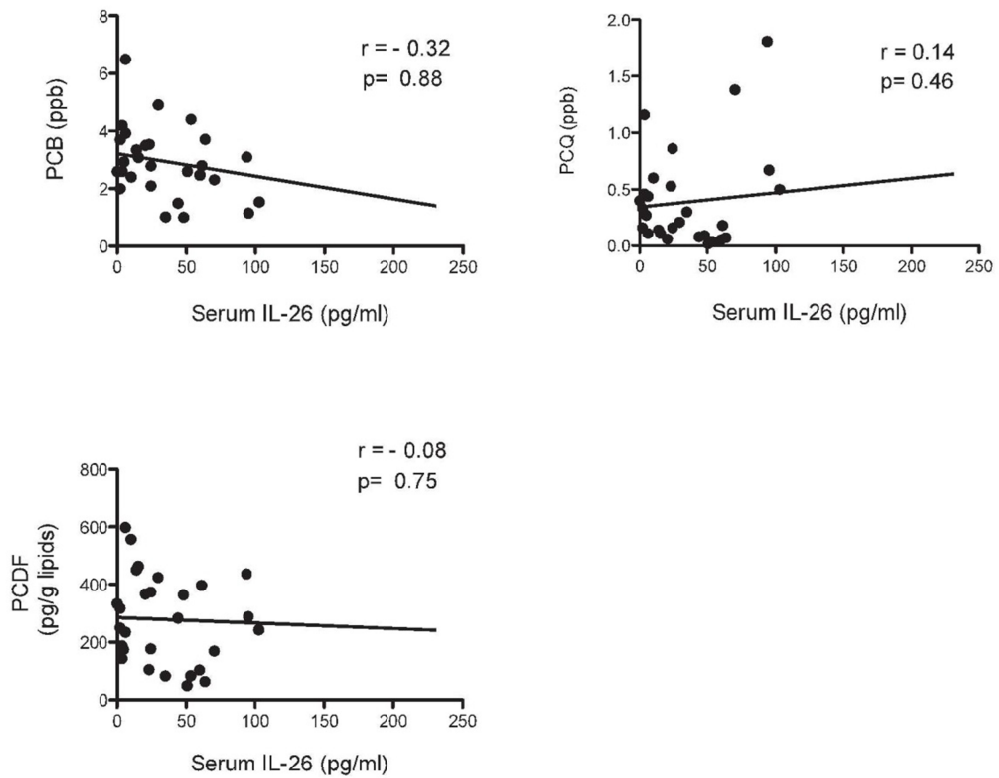


図 3 油症患者血清における IL-21 値と IL-17, IL-22 値との比較

