

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、激しい皮膚症状、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):

- 1083-1093, 2007
- 5) Liew FY, Pitman NI, McInnes IB
Disease-associated functions of
IL-33: the new kid in the IL-1 family.
Nature 10(2):103-110, 2010
 - 6) Moffatt MF, et al. A large-scale,
consortium-based genomewide
association study of asthma. N Engl
J Med 363(12):1211-1221, 2010
 - 7) Oboki K, et al. IL-33 is a crucial
amplifier of innate rather than
acquired immunity. Proc Natl Acad
Sci 107(43): 18581-18586, 2010
 - 8) Kim DJ, et al: Serum level of
interleukin-33 and soluble ST2 and
their association with disease
activity in patients with Behcet's
disease. J Korean Med Sci.
28(8):1145-1153, 2013
 - 9) Tan S, et al: Increased IL-33 in
synovial fluid and paired serum is
associated with disease activity
and autoantibodies in rheumatoid
arthritis. Clin Dev Immunol. Epub
2013 Sep 9.

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図1 油症患者、健常人血清におけるIL-33の比較

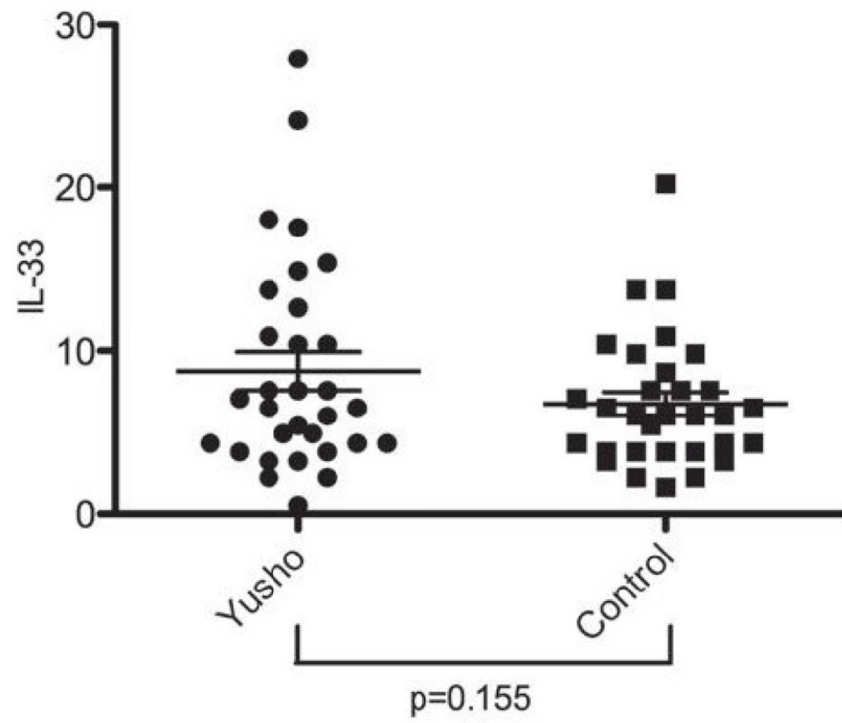


図2 油症患者血清におけるIL-33値とPCDF,PCB,PCQの比較

