

## 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

$x_j$ : 患者症状  $j$  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。

$$\begin{bmatrix} \log_2 C_{11} \\ \vdots \\ \log_2 C_{1l} \\ \log_2 C_{21} \\ \vdots \\ \log_2 C_{ml} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & Q_{11} & 1 \cdot x_{11} & \dots & 1 \cdot x_{1n} & 1 \\ \vdots & \vdots & \vdots & & \vdots & \vdots \\ l & Q_{1l} & l \cdot x_{11} & \dots & l \cdot x_{1n} & 1 \\ 1 & Q_{21} & 1 \cdot x_{21} & \dots & 1 \cdot x_{2n} & 1 \\ \vdots & \vdots & \vdots & & \vdots & \vdots \\ l & Q_{ml} & l \cdot x_{m1} & \dots & l \cdot x_{mn} & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \alpha_0 \\ \gamma \\ a_1 \\ \vdots \\ a_n \\ b_1 \\ b_2 \\ \vdots \\ b_m \end{bmatrix}$$

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 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

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