

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

研究代表者 古江増隆 九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野 教授

研究要旨 油症は polychlorinated biphenyl (PCB)と polychlorinated dibenzofuran (PCDF)の混合中毒である。2002 年度の全国検診時より PCDF を含めた血液中ダイオキシン類濃度検査が始まり、2004 年、2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (2,3,4,7,8-PeCDF)に関する項目を追加した新しい診断基準を作成した。また2012年12月に国からの要請を受け、同居家族認定者に関する条件を追補した。2014 年度に新たに認定された4名、同居家族認定者と認定された14名を含めると、全認定患者数は2,277名であった(2015年2月現在)。油症患者の症状を把握し、その症状とダイオキシン類濃度や各種検査項目との関連性について解析し、ダイオキシン類が生体へ及ぼす慢性の影響を検討した。また、体内に残存するダイオキシン類の改良測定方法・排泄方法や、様々な症状を緩和する方法を開発するために基礎的研究を行った。認定患者追跡調査実施のための調査ファイルの基盤整備を進めた。2014 年度油症一斉検診受診者の情報を収集・管理し、その所見を把握した。歯科や眼科検診で、油症に特徴的な所見について検討した。血液中 PCBs/ダイオキシン類濃度を測定し解析した。骨密度・自己抗体検査・可溶性 EGFR 受容体・制御性T細胞数・血清微量金属濃度などについて血液中ダイオキシン類濃度との相関を検討した。ダイオキシン類の継世代影響を検討するために、油症患者における aryl hydrocarbon receptor (AhR) 遺伝子多型と児への健康影響(流産、胎児死亡、性別)との関連を解析した。患者のダイオキシン類の半減期の変化と体重の変化の関係を検討し、大脳認知機能の客観的評価法の開発および感覚系ニューロン関連蛋白発現変化の検討を行った。基礎的研究では、1) マウス肺傷害モデルにおける surfactant protein についての検討、2) ダイオキシンが大腸上皮細胞に与える影響についての研究、3) PCB170 の動物肝ミクロゾームによる代謝の研究、4) 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin による leukotriene B4 蓄積の毒性学的意義と機構の解析、5) 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin による胎児脳下垂体ホルモンへの影響についての検討、6) ダイオキシンによる末梢神経伝導速度に対する選択的作用の研究を行った。また患者代表者からなる油症対策委員会を開催し、研究成果の公表および、2015 年度の実態調査票の改正点の検討を行った。加えて、医療者向けのパンフレットを油症対策委員会で検討し作成した。最後に研究を通じて明らかになった様々な事実については患者への広報のため、パンフレットや油症新聞とし、発行している。また論文化したものは、日本語、英語でホームページに掲載している。

A. 研究目的

PCB と PCDF の混合中毒である油症が発生して46年が経過した。油症は人類が PCB とダイオキシン類を直接摂取した、人類史上きわめてまれな事例である。ダイオキシン類が人体に

これほど長期間にわたって及ぼす影響については明確になっていない。2002 年度の全国一斉検診にて生体内に微量に存在する PCDF の測定が始まり13年が経過した。蓄積したデータを解析し、生体内でのダイオキシン類濃度

の推移、油症患者の症状、検診検査項目との関連性について解析・検討を行い、これらの化学物質が油症の症状形成にいかにかに寄与したかを確認する。

また、体内に残存するダイオキシン類の改良測定方法・排泄方法や、様々な症状を緩和する方法について開発するために、ダイオキシン類の患者生体内での半減期、代謝動態に対する解析や、基礎的研究も継続する。

(倫理面に対する配慮)

研究によって知りえた事実については患者のプライバシーに十分配慮しながら、公表可能なものは極力公表する。

B. 研究方法

1. 班長が担当する研究

1. 班長は、九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター(以下 油症センター)センター長を兼任する。

2. 班の総括と研究会会議開催

3. 油症検診の実施(各自治体に委託)と検診結果の全国集計

4. 油症相談員制度

健康の問題を含め、様々な不安を抱く患者の相談を行う。また、患者に対して既往歴、症状、生活習慣の聞き取りまたは文書による調査を行う。

5. 台湾油症との情報交換

これまでの研究を通じて得た知識を相補的に交換し、互いの患者の健康増進につとめる。また、これからの研究の方向性を議論し、よりよい研究を目指す。

6. 情報の提供

本研究を通じて得られた知識で、情報公開可能なものについては極力情報公開につとめる。パンフレット、ホームページ、油症新聞の発行、あるいは直接書面で情報を患者に伝達した。また、患者集会で説明をする。

7. 検診体制の見直し

患者の症状の変遷と高齢化にあわせて検診科目、検診項目を見直す。

8. 臨床試験の解析

油症患者の様々な症状を軽減するために臨床

試験を施行したが、現在その結果を解析中である。

9. 油症対策委員会の開催

患者代表者からなる油症対策委員会を開催し、研究成果の公表および次年度、平成27年度の実態調査票の改正点の検討、医療者向けのパンフレット案の検討を行う。

九州大学油症治療研究班と長崎油症研究班が行う調査、治療および研究

1. 検診を実施し、油症患者の皮膚科、眼科、内科、歯科症状について詳細な診察を行い、年次的な推移を検討する。血液検査、尿検査、骨密度検査、神経学的検査を行う。検査結果は他覚的統計手法などを用いて、統計学的に解析し、経年変化の傾向について調査する。

2. 油症患者体内に残存するPCBs, PCQやPCDFを含めたダイオキシン類を把握するために、血中濃度分析を行う。患者の症状、検査結果と血中ダイオキシン類濃度との相関について分析、検討する。

3. 油症の次世代に及ぼす影響に関する検討を行う。

4. 油症原因物質などの体外排泄促進に関する研究を行う。

5. 油症発症機構に関する基礎的研究を行う。

C. 結果および考察

1. 油症相談員制度

高齢化や社会的偏見により検診を受診していない患者の健康状態や近況を把握し、高齢化に伴い健康に対する不安を抱く認定患者の健康相談を行うために、2002年に油症相談員事業を開始し、継続している。

2. 情報の提示

パンフレットの更新作成、ホームページ、あるいは直接書面にて研究内容を患者に伝達した。さらに患者への情報提供のために、油症新聞を定期的に発行した。また、これまでの研究内容をひろく知らしめることを目的として、

油症の検診と治療の手引きは、
<http://www.kyudai-derm.org/yusho/index.html> に、
油症の現況と治療の手引きは、
<http://www.kyudai-derm.org/member/index.html> に、
カネミ油症の手引きは、
<http://www.kyudai-derm.org/kanemi/index.html> に、
油症研究 30年の歩み は、
http://www.kyudai-derm.org/yusho_kenkyu/index.html に
油症研究 II 治療と研究の最前線は、
http://www.kyudai-derm.org/yusho_kenkyu/index02.html に、
1年おきに福岡医学雑誌の特集号として発行している油症研究報告集は
http://www.kyudai-derm.org/fukuoka_acta_medica/index.html に
厚生労働省科学研究費補助金による研究結果は
<http://www.kyudai-derm.org/kakenhoukoku/index.html> にそれぞれ掲載している。

3. 患者の実態把握と情報発信に関する研究
カネミ油症患者の意見を伺いつつ、平成27年度の健康実態調査票及びカネミ油症に関する啓発パンフレット案の作成を行った。カネミ油症に関する研究と連動して、患者の実態把握と情報発信を行うことが重要と考えられた。

4. 油症認定患者追跡調査の基盤情報の構築
昨年度から今年度にかけて分担者管理の5種の油症患者ファイル(総数:7127件)の統合作業を終了し、各油症患者について、氏名、性、生年月日、死亡年月日、最新住所の一致、不一致を相談員等の協力を得て、調査、検証して住民票調査のための基盤調査ファイルを作成した。このリストの完成により油症患者死因調査の調査体制を確立することができた。

5. 地域住民における血中ダイオキシン類濃

度と疾病および疾病マーカーに関する疫学調査

ダイオキシン類は細胞に酸化ストレスを与えるため、様々な病態を引き起こすと考えられている。しかしながら、ダイオキシン類による人体影響の実態は未だ不明な点が多い。本研究は、地域住民において血中ダイオキシン類濃度と様々な疾患や疾病マーカーとの関連を検討する。本年度は、次年度に疫学調査を施行するための準備として、研究計画の立案や調査場所の選定、リサーチアシスタントの教育などを行った。

6. 油症患者検診結果

2013年度の油症検診受診者は746名で、50歳以上が全体の8割以上であった。自覚症状で最も訴えが多かったのは全身倦怠感で7割以上であった。他覚所見では、肝・胆・脾エコーの有所見率が最も高かった。眼科検診受診者は255名であり、前年度よりも21名少なかった。自覚症状では眼脂過多を訴えるものが多かったが、その程度は軽く、油症の影響とは考えにくかった。他覚所見として慢性期の油症患者において診断的価値が高い眼症状である眼瞼結膜色素沈着と瞼板腺チーズ様分泌物は観察できなかった。患者の高齢化とともに、油症特有の症状に、加齢に伴う症状が加わる傾向にある。今後、注意深く観察を続ける必要がある。

7. 油症患者における口腔乾燥症に関する研究

油症の歯科検診において口腔乾燥症を訴える患者はしばしば認められる。しかしながら、実際には口腔乾燥があまり認められないにもかかわらず、口腔乾燥感を訴える場合もみられる。そこで、今回、口腔乾燥状態を客観的に調べるため口腔水分計を用いて研究を行った。長崎県地区における油症の認定者と未認定者を対象に、歯科検診時に任意に選んだ患者について測定し検討を行った。今回の結果では、測定値は23.1から31.2とばらつきはみられたが、平均値に関しては地域間や認定者未認定者間に有意な差は認められなかった。

8. 油症検診受診者におけるマイボーム腺欠損の変化

マイボーム腺機能異常は油症に特異的な病態である。マイボーム腺欠損の経時的变化を評価し、マイボーム腺欠損の進行が血中2,3,4,7,8-PeCDF濃度に影響されるか検討した。その結果、油症検診受診者において血中2,3,4,7,8-PeCDF濃度はマイボーム腺欠損の1年間の変化に関与しなかった。

9. 油症患者における骨密度の解析

2010年度全国油症一斉検診の受診者489名において骨密度を測定し、ダイオキシン類濃度との関連について検討した。女性の36%、男性の4%にYAM%70未満の骨密度低下を認め、骨粗鬆症と判定された。末梢血ダイオキシン類濃度と骨密度との関連を男女別に解析すると、居住地およびbody mass indexで調整した場合、女性において1,2,3,4,6,7,8-HpCDDと骨密度(Zスコア)との間に負の関連を認めた。

10. 油症患者血液中のPCDF類実態調査

平成25年度(2013年)の血液中ダイオキシン類濃度測定対象は、未認定者165名と油症認定患者のうち初回及び過去3年以内に測定歴の無い認定患者219名であった。平成25年度に血液中ダイオキシン類濃度を測定した油症認定患者の平均総TEQ(WHO2005)は53 pg TEQ/g lipid、2,3,4,7,8-PeCDF濃度の平均は83 pg/g lipidであった。今回から同居家族認定者51名が検診を受診したが、同居家族認定者の血液中2,3,4,7,8-PeCDF濃度の平均値は31 pg/g lipidで認定患者全体の平均値より低く、一般人とほぼ同じ値であった。平成13年から25年の13年間に血液中ダイオキシン類検査を実施した油症認定患者の実数は854名で前年度と比べ103名増加し、油症認定患者2,251名(平成25年12月末現在)の約37.9%の血液中ダイオキシン類濃度を測定した。内訳は男性403名、女性451名、平均年齢は65.1歳、血液中2,3,4,7,8-PeCDF濃度の平均は124 pg/g lipidであった。検診受診認

定患者の血液中2,3,4,7,8-PeCDF濃度の分布は2.7~1,792 pg/g lipidと広範囲であるが、約55%の患者は50 pg/g lipid以下であった。

11. 油症患者血液中PCB等追跡調査における分析法の改良およびその評価に関する研究
血液中ダイオキシン、PCB類濃度分析において採血から分析までの血液保存期間の影響を確認するため、コレステラミンなど治療研究時の脂肪やダイオキシン類濃度の測定値を用いて解析した。その結果、16カ月程度の4以下の冷蔵保存では血液中脂肪やダイオキシン類濃度は変化せずに測定できていると考えられた。

12. 油症における免疫機能に関する研究

2014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252例について抗ScI-70抗体および抗RNAポリメラーゼ抗体を測定し、血中PCB濃度との関連について検討した。抗ScI-70抗体は同居家族を含む油症患者194例中5例(2.6%)、未認定患者46例中3例(6.5%)に、抗RNAポリメラーゼ抗体は同居家族を含む油症患者4例(2.1%)、未認定患者1例(2.2%)に認め、ともに出現率に差をみなかった。抗ScI-70抗体および抗RNAポリメラーゼ抗体は血中PCB高濃度油症患者と血中PCB低濃度患者において出現率に差をみなかった。

13. 油症認定患者におけるsoluble EGFRの検討

EGFR阻害剤による皮膚障害として痤瘡様皮疹や爪囲炎が生じる。発症当時、多くの油症患者に激しい痤瘡様皮疹が認められた。現在症状は軽減してきているが、一部の油症患者においては痤瘡様皮疹によるQOLの低下が見受けられる。TCDDにより誘発された塩素性痤瘡の組織中ではEGFRが高発現していたという報告がみられたことから、我々は油症患者においてEGFRの変動が何らかの形で生じている可能性を考えた、正常人との比較を行った。その結果、血清中sEGFR値は油症患者で 63.10 ± 23.52 ng/ml、健常人で 58.81 ± 16.84 ng/ml

であった。油症患者血清中でやや上昇傾向が見られたが、2群間に有意な差はなかった。

14. 長崎県油症認定患者における末梢血リンパ球分画、Treg細胞の検討(H.26)

平成26年長崎県油症検診(五島 玉之浦地区)受診者の末梢血中制御性T細胞(Treg細胞)に関して検討を行った。その結果、油症認定患者53名(本人認定45名、家族認定8名)、未認定患者3名において血清中Treg細胞数はそれぞれ $51.93 \pm 25.4/\mu\text{l}$ 、 $62.49 \pm 25.79/\mu\text{l}$ 、 $58.89 \pm 19.48/\mu\text{l}$ で有意差はなかった。また各種採血項目とTreg値の関連について検討を行ったところ、血中の中性脂肪値が高い人ほどTreg細胞数が有意に高いという相関が見られた。

15. 油症患者における血清微量金属濃度に関する研究

慢性ダイオキシン類中毒である油症患者39名および健常者39名を対象に、血清マグネシウム、鉄、銅、亜鉛、カルシウム、リチウム濃度をキレート試薬を用いたメタロアッセイで測定したところ、油症患者の血清銅濃度は、健常者に較べ有意に低下していた。銅は superoxide dismutase の活性中心に存在し、活性酸素の処理に重要な元素であることから、油症患者の酸化ストレス状態を増悪させている可能性があると考えられ、今後さらに検討を行う予定である。

16. 大脳認知機能の客観的評価法の開発および感覚系ニューロン関連蛋白発現変化の検討

目的： 油症認定患者では約6割に自覚的感覚障害が存在するが末梢神経伝導速度検査や神経学的診察で客観的な末梢神経障害を示すものは2割程度であり、この主観的認知と客観的認知が乖離している。この原因として末梢神経伝導検査やベッドサイドにおける末梢神経検査では感知できない、もっと高次の脳機能が障害されている可能性が否定できない。そこで、触覚刺激を用いた脳磁界反応を計測

し、主観的意識下での誘発脳磁界と非意識下での誘発脳磁界との相違を抽出し、一般の末梢神経伝導速度検査では検出できない高次脳機能障害を抽出できるか否かを検討する。

油症患者組織における感覚伝導路の病理学的変化について現時点で未解明である。感覚伝導路の病理変化の検出に有用なマーカー蛋白について検討した。**方法：** 点字にプラスチック製2×4ピンで構成されたピエゾ型触覚刺激装置を用いた。規則的触覚刺激と不規則的触覚刺激を作成し、この2種の刺激を刺激間隔1.2~1.6秒の間隔で各刺激約100回ずつランダムオーダーで右示指に与えた。主観・注意状態の影響を検討するために、この2種類の刺激を弁別するようにタスクを与えた注意下刺激セットと、タスクを与えない環境下での非注意下刺激セットを行い、全頭型脳磁図で計測、204-chのグラジオメーターの波形について解析した。計測結果はMRI皮質上に電流源が平面分布すると仮定した最小ノルム法を用いて誘発電流源を推定した。

正常コントロールと疾患コントロールの剖検標本を用いて、ヒトの中枢神経系ニューロンで発現が確認されているカルシウム結合蛋白(CaBP)、カルペンディン(CB)、カルレチニン(CR)、パルブアルブミン(PV)に対する一次抗体を用いて免疫染色を施行した。**結果：** 非注意下では規則的触覚刺激と不規則的触覚刺激で差を認めなかったが、注意下では右側半球において規則的触覚刺激と不規則的触覚刺激の反応の振幅に有意差を認め、不規則触覚刺激の反応の方が振幅が高く、その電流源は右半球の2次体性感覚野に推定された。脊髄剖検標本ではRexed I-II層の後角ニューロンにおいてCBとCRが免疫陽性であった。脳幹(延髄)においては、CaBPのいずれもが内側毛帯で免疫陽性でありCBとCRは横走線維、PVは縦走線維に局在が分かれて存在した。一方、脊髄後索においては何れのCaBPも免疫陰性であった。**結論：** 触覚刺激を弁別するという能動的なタスクを与えた時に、一次体性感覚野では差が出ないが、右半球の二次体性感覚野における脳磁界反応に差が認められた。これは弁別という能動的な意識の影響を客観

的に抽出できる可能性を示唆しており、感覚認知の高次脳機能レベルでの評価に有用であると考えられた。以前の我々の研究で電気生理学的に後索-内側毛帯系の波形を検出し得る方法を確立したが、CaBPに着目すると患者剖検組織の内側毛帯における病理変化を検出できること、同時に生前の患者に施行した電気生理学的異常所見と剖検病理所見との比較検討が可能になる事が示唆された。

17. 油症曝露による継世代健康影響に関する研究 油症患者における AhR 遺伝子多型と児への健康影響（流産、胎児死亡、性別）との関連-

油症患者におけるダイオキシン類受容体 (AhR) 遺伝子多型と児への健康影響（流産、胎児死亡、性別）との関連について検討した。油症発生後に妊娠した油症患者 59 例(142 妊娠)における AhR 遺伝子多型(130bp C/T 一塩基多型)の頻度は、C/C 型が 53 妊娠(37.3%)、C/T 型が 71 妊娠(50.0%)、T/T 型が 18 妊娠(12.7%)であった。油症発生前 10 年間に妊娠した油症患者 50 例(102 妊娠)における AhR 遺伝子多型の頻度(C/C 型 47.1%、C/T 型 46.1%、T/T 型 6.9%)と比較して有意な差はなかった。油症発生後に妊娠した油症患者における児への健康影響としては、人工流産が 15 例(10.6%)、自然流産が 19 例(15.0%)、胎児死亡(自然流産+死産)が 22 例(17.3%)に認められた。油症発生前の発症頻度と比較すると、人工流産は 1.89 倍、自然流産は 1.94 倍、胎児死亡は 1.47 倍増加したが、有意な差はなかった。油症発生後の児への健康影響(人工流産、自然流産、胎児死亡、男児出生)の有無と AhR 遺伝子多型(C/C 型、C/T 型、T/T 型の各遺伝子型の頻度)との関連について検討したが、いずれの健康影響においても明らかな傾向はなかった。

18. 油症患者のダイオキシン類の半減期の変化と体重の変化の関係に関する研究

ダイオキシン類は徐々に排出され、濃度は低下していくものと考えられているが、その排出経路や濃度の変化に関して不明な点も多い。半減期の変化と体重の変動の関係を確認した。体重が減少すると、半減期が伸びる可能性があることが示された。また、傾向として弱い

ものであり、今後、追加の測定結果を用いて、より安定した結果を得ることが必要である。

19. 油症発症機構と PCB/ダイオキシン類に関する基礎的検討

1) ダイオキシン類によるマウス肺傷害モデルにおける surfactant protein についての検討

マウスに Benzo[a]pyrene を経気管的に投与することにより、気道分泌物が増加するマウスモデルを作成した。麻酔と投与法を改良し、以前より再現性が向上しており、ダイオキシン類による肺傷害の動物実験モデルとして有用と考えられた。同モデルにおいて surfactant protein の発現が亢進しており病態への関与が示唆された。

2) ダイオキシンが大腸上皮細胞に与える影響

ダイオキシンが誘導する酸化ストレスが遺伝子突然変異を誘導する要因となることを検討するために、潰瘍性大腸炎合併大腸癌ならびに散発性大腸癌の切除材料を用いて activation-induced cytidine deaminase (AID) の発現を評価した。潰瘍性大腸炎合併大腸癌、散発性大腸癌のいずれも AID 陽性率は高く、両者で差を認めなかったが、潰瘍性大腸炎炎症部粘膜では炎症が高度になるにつれて AID 陽性率が上昇した。以上から、慢性炎症により誘導される酸化ストレスは遺伝子突然変異を誘導する一因となることが示唆された。

3) 2,2',3,3',4,4',5-七塩素化ビフェニル(PCB170)の動物肝ミクロゾームによる代謝

PCB170 は、PCB153、PCB180 および PCB138 とともに高残留性の PCB 異性体として知られている。本研究では、PCB170 が代謝されるか否かについて、ラット、モルモットおよびヒト肝ミクロゾーム(Ms)を用いて調べた。その結果、ラットおよびヒト肝 Ms では、代謝物は全く生成されなかった。一方、モルモット肝 Ms では、phenobarbital 前処理の場合のみ、代謝物が極微量検出された。以上の結果から、

PCB170 は非常に代謝されにくいことが明らかになった。また、既報を総合すると、PCB170 代謝物の化学構造は、5'-OH 体であり、モルモット肝での生成には CYP2B18 が関与していることが示唆された。

4) 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin による leukotriene B4 蓄積の毒性学的意義と機構の解析：遺伝子改変動物での検討

昨年度までの解析により、2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) がラット肝臓において leukotriene (LT) B4 合成系亢進を介して LTB4 を蓄積させ、好中球を活性化させる可能性を見出した。LTB4 は好中球活性化を通して炎症反応に重要であるため、この異常蓄積は TCDD による炎症亢進については肝毒性に直結する可能性が高い。そこで本研究では、LTB4 受容体 (BLT1) 遺伝子欠損マウスを用いてこの可能性を検証した。BLT1 欠損マウスへの TCDD 投与も、野生型マウスと同様に LTB4 合成酵素である 5-lipoxygenase の誘導が惹起し、LTB4 合成が増加していることが示唆された。しかし、野生型マウスへの TCDD 投与で見られる顕著な好中球浸潤ならびに炎症および肝障害マーカーの増大は、BLT1 欠損によって大きく抑制された。さらに、芳香族炭化水素受容体 (AhR) の遺伝子欠損ラットを用いて、LTB4 合成酵素である 5-lipoxygenase 誘導状況を検討した。その結果、野生型ラットで見られる TCDD 依存的な 5-lipoxygenase の誘導は、AhR 遺伝子欠損によって完全に消失した。以上の結果から、ダイオキシンは AhR を介する 5-lipoxygenase 誘導によって LTB4 を肝臓に蓄積させ、これが好中球浸潤による炎症亢進については肝毒性を規定する一つの要因であるとの新規機構が明らかになった。

5) 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin による胎児脳下垂体ホルモンへの影響：機構解析および改善方策についての検討

これまでに、2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) 曝露により、胎児脳下垂体の黄体形成ホルモ

ン (LH) 低下を起点として性ホルモン合成が障害され、成長後の性未成熟が固着されることを実証した。さらに、TCDD 曝露母体にクエン酸回路の必須補酵素である α -リボ酸 (LA) を補給することで、胎児視床下部におけるクエン酸回路の停滞および ATP 減少のみならず、上記の LH 低下も回復することを明らかにした。しかし、LA による LH 低下の回復機構は不明である。そこで本研究では、LA と同様にクエン酸回路の必須補酵素である thiamine を用いて、LA による回復機構におけるエネルギー産生低下の寄与を検討した。検討の結果、TCDD による ATP 産生低下は、胎児視床下部および全脳において認められたが、TCDD 曝露母体への thiamine の補給によって LA 同様に改善することが明らかになった。しかし、胎児 LH ならびに性ホルモン合成系に対しては、thiamine 補給は部分的な回復効果を示すに止まった。これらの結果から、胎児 LH 低下に対する LA の回復機構は、ATP 増加と LA 特異的機能の複合的な作用に基づくことが示唆された。さらに、胎児脳の LA 低下の機構解析のため、合成ならびに利用に関わる酵素の発現水準を検討した結果、いずれの発現にも影響を認めなかった。従って、少なくとも TCDD はこれらの酵素の変動以外によって LA を減少させ、LH 低下を惹起することが示された。

6) ダイオキシンによる末梢神経伝導速度に対する選択的作用の研究

ダイオキシンの経口投与によってラット末梢神経の太い有髄線維の伝導速度が選択的に抑制された。また、その作用は長期に渡り回復はあまり見られなかった。脊髄内での可塑的な変化は見いだし得なかった。

20. 油症対策委員会の開催

患者代表者からなる油症対策委員会を開催し、研究成果の公表および平成 27 年度の実態調査票の改正点の検討を行った。加えて、医療者向けのパンフレットを油症対策委員会で検討し作成した。

D. 結論

検診結果では、全科とも患者の高齢化に伴い、

油症特有の症状に加齢による影響が伴っていた。血中ダイオキシン類濃度測定が開始してから13年経過し、結果の蓄積、解析が進んでいる。2014年度は、骨密度・自己抗体検査・可溶性EGFR受容体・制御性T細胞の数・血清微量金属濃度などについてダイオキシン類濃度との相関を検討した。ダイオキシン類の継世代影響を検討するために、ダイオキシン類受容体(AhR)遺伝子多型と児への健康影響(流産、胎児死亡、性別)との関連、患者のダイオキシン類の半減期の変化と体重の変化の関係、大脳認知機能の客観的評価法の開発および感覚系ニューロン関連蛋白発現変化の検討を行った。基礎的研究では、マウス肺傷害モデルにおけるsurfactant proteinについての検討、ダイオキシンが大腸上皮細胞に与える影響や、PCB170の動物肝ミクロゾームによる代謝の研究、

2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin によるleukotriene B4蓄積の毒性学的意義と機構の解析、

2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin による胎児脳下垂体ホルモンへの影響についての検討、ダイオキシンによる末梢神経伝導速度に対する選択的作用などについて、知見が集積してきている。

このように、継続的に油症患者の臨床症状を把握しダイオキシン類濃度との関連を分析・評価、また基礎研究でダイオキシンが生体に及ぼす影響・作用機序を研究することにより、総合的にダイオキシン類(短期・長期)暴露による影響の解明、また新しい治療薬の発見・開発につながると考える。

E . 健康危険情報

なし。