分担研究報告書

油症における免疫機能に関する研究

研究協力者　　辻　　博　　北九州津屋崎病院内科　部長

研究要旨　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 Scl-70 抗体および抗 RNA ポリメラーゼⅢ抗体を測定し、血中 PCB 濃度との関連について検討した。抗 Scl-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Ⅲ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 Scl-70 抗体および抗 RNA ポリメラーゼⅢ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。

A．研究目的

1968 年 4 月頃よりポリ塩化ビフェニル（PCB）混入ライスオイル摂取により北部九州を中心に発生した油症では、原因油の分析から油症の原因物質としてポリ塩化ジベンゾフラン（PCDF）の毒性影響が大きいと考えられる [1)]。PCDF は、狭義のダイオキシンであるポリ塩化ジベンゾ-パラ-ジオキシン（PCDD）およびコプラナ－PCB とともにダイオキシン類と総称され、これらの物質の毒性は細胞質に存在する芳香族炭化水素受容体（Ah 受容体）を介すると考えられているが、その機構の詳細は未だ不明である [2)]。油症発生以来 40 年以上が経過し種々の症状は軽快しているが、重症例においては体内の PCB 濃度が今なお高く血中 PCB の組成には未だに特徴的なパターンが認められ、慢性中毒に移行していると推定される [3)]。2001 年度より福岡県油症一斉検診においてダイオキシン類の測定が開始され、油症患者では未だに血中 PCDF 濃度が高値であり、PCDF の体内残留が推測される [4)]。

近年、PCB、ダイオキシン類が内分泌撹乱物質として正常なホルモン作用を撹乱し、生殖機能の阻害、悪性腫瘍の発生、免疫機能の低下等を引き起こす可能性が指摘されている。油症における免疫機能影響については 2007 年度福岡県油症一斉検診において血中 PCB 濃度と免疫グロブリン immunoglobulin（Ig）A およびリウマチ因子との間に有意の相関を認め、血中 PCB 高濃度群において低濃度群に比べ抗核抗体を有意に高頻度に認めた。そして、抗核抗体は血中 2,3,4,7,8-pentachloro-dibenzofuran（PeCDF）低濃度群に比べ高濃度群に有意に高頻度に認め、油症における抗核抗体の出現に PCB および PeCDF の関与が示唆される。抗核抗体は細胞の核に対する自己抗体であり、抗核抗体を構成する特異自己抗体である抗 Scl-70 抗体は I 型トポイソメラーゼを対応抗原とする自己抗体であり、抗 RNA ポリメラーゼⅢ抗体は RNA ポリメラーゼⅢを対応抗原とする自己抗体である。今回は、油症に認められる抗核抗体の性状を明らかにするためにる抗 Scl-70 抗体および抗 RNA ポリメラーゼⅢ抗体を測定し、油症原因物質である PCB の慢性的影響について検討した。

B．研究方法

2014 年度福岡県油症一斉検診の受診者 255 例中、免疫機能検査に同意が得られた 252 例を対象者とした。抗 Scl-70 抗体お

よび抗 RNA ポリメラーゼⅢ抗体は enzyme linked immunosorbent assay（ELISA）法（抗 Scl-70 抗体(E)[S]、富士レビオおよび MESACUP anti-RNA ポリメラーゼⅢテスト、医学生物学研究所）で測定した。

PCB の測定は福岡県保健環境研究所、福岡市保健環境研究所、北九州市環境科学研究所および北九州生活科学センターで行なった。血中 PCB 濃度は 2014 年度福岡県油症一斉検診において測定した 252 例の測定値を用い、抗 Scl-70 抗体および抗 RNA ポリメラーゼⅢ抗体との関連について検討した。

結果は平均±標準偏差（mean±S.D.）で表し、異常値の出現頻度の比較は χ^2 検定で行なった。

C．研究結果

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 例の内訳は女性 148 例、男性 104 例で、平均年齢は 62.8±16.1（11－97）歳であり、油症患者 171 例、油症患者（同居家族）23 例、未認定患者 46 例、観察者 1 例、初回受診者 11 例であった。血中 PCB 濃度と年齢の間に有意の正の相関（r=0.5753，P＜0.001）を認めた。

2014 年度福岡県油症一斉検診の受診者 252 例中、抗 Scl-70 抗体が測定下限値 7.0 U/ml を超える上昇を認めたものは 14 例（5.6%）であった。その内訳は女性 10 例、男性 4 例で、油症患者 5 例、油症患者（同居家族）3 例、未認定患者 5 例、初回受診者 1 例であった。そして、抗 Scl-70 抗体が基準値10.0 U/ml を超える上昇を認めるものは 9 例（3.6%）であり、その内訳は女性 7 例、男性 2 例で、油症患者 2 例、油症患者（同居家族）3 例、未認定患者 3 例、初回受診者 1 例であった。また、抗 RNA ポリメラーゼⅢ抗体が測定下限値 5 Index 以上の上昇を認めたものは 39 例（15.5%）であった。その内訳は女性 24 例、男性 15 例で、油症患者 24 例、油症患者（同居家族）6 例、未認定患者 8 例、初回受診者 1 例であった。そして、基準値 28 Index 以上の上昇を認めるものは 6 例（2.4%）であり、その内訳は女性 2 例、男性 4 例で、油症患者 3 例、油症患者（同居家族）1 例、未認定患者 1 例、初回受診者 1 例であった。

同居家族を含む油症患者 194 例について未認定患者 46 例を対照者として抗 Scl-70 抗体および抗 RNA ポリメラーゼⅢ抗体が上昇を認めるものの出現頻度について検討した（表 1）。抗 Scl-70 抗体の測定下限値 7.0 U/ml を超える上昇を対照者 5 例（10.9%）に比べ油症患者において 8 例（4.1%）と少ない傾向を認めたが、出現率に差をみなかった。そして、基準値 10.0 U/ml を超える抗 Scl-70 抗体の出現を油症患者 5 例（2.6%）、対照者 3 例（6.5%）に認め、差をみなかった。また、抗 RNA ポリメラーゼⅢ抗体が測定下限値 5 Index 以上の上昇を認めるものは油症患者 30 例（15.5%）、対照者 8 例（17.4%）と出現率に差をみなかった。そして、抗 RNA ポリメラーゼⅢ抗体が基準値 28 Index 以上の上昇は油症患者 4 例（2.1%）、対照者 1 例（2.2%）に認め、出現率に差をみなかった。

同居家族を含む油症患者 194 例について血中 PCB 濃度 1.0 ppb 未満の 92 例を血中 PCB 低濃度油症患者、血中 PCB 濃度 1.0 ppb 以上の 102 例を血中 PCB 高濃度油症患者として、両群間の抗 Scl-70 抗体および抗 RNA ポリメラーゼⅢ抗体の出現頻度について検討を行なった（表 2）。血中 PCB 低濃度油症患者の平均血中 PCB 濃度は 0.56±0.23 ppb、血中 PCB 高濃度油症患者の平均血中 PCB 濃度は 1.77±0.90 ppb であった。抗 Scl-70 抗体の測定下限値 7.0 U/ml を超える上昇を血中 PCB 低濃度患者 3 例（3.3%）に、血中 PCB 高濃度患者 5 例（4.9%）に認め、両群間に差をみなかっ

た。そして、抗 Scl-70 抗体が基準値 10.0 U/ml を超える上昇を血中 PCB 低濃度患者 2 例（2.2%）に、血中 PCB 高濃度患者 3 例（2.9%）に認め、出現率に差をみなかった。また、抗 RNA ポリメラーゼⅢ抗体は測定下限値 5 Index 以上の上昇を血中 PCB 低濃度患者 14 例（15.2%）に、血中 PCB 高濃度患者 16 例（15.7%）に認め、出現率に差をみなかった。そして、抗 RNA ポリメラーゼⅢ抗体が基準値 28 Index 以上の上昇を血中 PCB 低濃度患者 2 例（2.2%）に、血中 PCB 高濃度患者 2 例（2.9%）に認め、出現率に差をみなかった。

D. 考察

油症における免疫機能への影響については血中 PCB 濃度が高値の油症患者に抗サイログロブリン抗体の出現を高頻度に認めることが報告されている。油症発症 28 年後の 1996 年の甲状腺機能検査において、甲状腺ホルモンは血中 PCB 濃度 3.0 ppb 以上の PCB 高濃度群と 3.0 ppb 未満の PCB 低濃度群の間に差がみられなかったが、抗サイログロブリン抗体が高濃度群に 19.5%と低濃度群の 2.5%に比べ高頻度に認められた [5]。1997 年度福岡県油症一斉検診において免疫機能検査として免疫グロブリンおよび自己抗体を測定し、油症患者において免疫グロブリン IgA、IgG、IgM のいずれか 1 分画以上の上昇を 40.0%に、自己抗体についてはリウマチ因子を 8.9%、抗核抗体を 45.6%と高率に認め、液性免疫を中心とする免疫機能に対する慢性的影響が示唆された [6]。2007 年度福岡県油症一斉検診において血中 PCB 濃度と免疫グロブリン IgA あるいはリウマチ因子との間に有意の相関を認め、抗核抗体が血中 PCB 高濃度群において低濃度群に比べ有意に高頻度に認められた。そして、抗核抗体は血中 2,3,4,7,8- PeCDF 低濃度群に比べ高濃度群に有意に高頻度に認められ、油症における抗核抗体の出現に PCB および PeCDF の関与が示唆された。2012 年度福岡県油症一斉検診において、油症患者に抗 Sm 抗体を 0.6%に、抗セントロメア抗体を 2.4%に、抗 dsDNA 抗体を 6.5%に認めたが、いずれの抗体も未認定患者にはみられなかった [7]。そして、抗セントロメア抗体の出現頻度は血中 PCB 低濃度群に比べ血中 PCB 高濃度群において有意に高頻度であり、油症において抗セントロメア抗体の出現に PCB が関与している可能性が考えられた。さらに、2013 年度福岡県油症一斉検診において、抗 SS-A/Ro 抗体は血中 PCB 高濃度油症患者および血中 PCB 低濃度患者において出現頻度に差をみなかったが、抗 SS-B/La 抗体は血中 PCB 濃度が高い油症患者のみに認められることより、油症において抗 SS-B/La 抗体の出現に PCB が関与している可能性が考えられた。

抗核抗体は細胞の核に対する自己抗体であり、抗 Scl-70 抗体は核内において DNA 複製等の過程で 2 本鎖 DNA の立体構造を変化させる酵素である I 型トポイソメラーゼを対応抗原とする自己抗体である [8]。また、抗 RNA ポリメラーゼⅢ抗体は遺伝子発現に関わる転移 RNA やリボソーム RNA を合成する RNA ポリメラーゼⅢを対応抗原とする自己抗体である。抗 Scl-70 抗体および抗 RNA ポリメラーゼⅢ抗体は、ともに染色型が斑紋型あるいは核小体型を示し、全身性強皮症に特異性が高いことが知られている。油症に認められる抗核抗体の性状を明らかにするために抗核抗体を構成する特異自己抗体である抗 Scl-70 抗体および抗 RNA ポリメラーゼⅢ抗体を測定した。2014 年度福岡県油症一斉検診の受診者 252 例中、抗 Scl-70 抗体が基準値を超える上昇を認めるものは 9 例（3.6%）であり、その内訳は油症患者 2 例、油症患者（同居家族）3 例、未認定患者 3 例、初回受診者 1 例であった。また、抗 RNA ポリメラーゼⅢ抗体の基準値以上の上昇を認めるものは 6 例（2.4%）であり、その内訳は油

症患者 3 例、油症患者（同居家族）1 例、未認定患者1例、初回受診者1例であった。同居家族を含む油症患者および未認定患者における検討では、抗 Scl-70 抗体が基準値を超えるものを油症患者の 2.6%に、未認定患者の 6.5%に認め、出現率に差をみなかった。また、抗 RNA ポリメラーゼⅢ抗体が基準値以上の上昇を認めるものは同居家族を含む油症患者の 2.1%に、未認定患者の 2.2%に認め、出現率に差をみなかった。そして、血中 PCB 低濃度油症患者および高濃度油症患者における抗 Scl-70 抗体および抗 RNA ポリメラーゼⅢ抗体の検討では、抗 Scl-70 抗体は血中 PCB 低濃度患者の 2.2%に、血中 PCB 高濃度油症患者の 2.9%に認め、出現率に差をみなかった。また、抗 RNA ポリメラーゼⅢ抗体は血中 PCB 低濃度患者の 2.2%、血中 PCB 高濃度油症患者の 2.0%と出現率に差をみなかった。

今回の検討では、2014 年度福岡県油症一斉検診の受診者において、抗 Scl-70 抗体および抗 RNA ポリメラーゼⅢ抗体を検討した。抗 Scl-70 抗体および抗 RNA ポリメラーゼⅢ抗体は同居家族を含む油症患者と未認定患者に出現率に差をみなかった。また、抗 Scl-70 抗体および抗 RNA ポリメラーゼⅢ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。抗 Scl-70 抗体および抗 RNA ポリメラーゼⅢ抗体の出現と 2,3,4,7,8- PeCDF の関連についても検討が必要と考えられた。

E．結論

2014 年度福岡県油症一斉検診の受診者 252 例（油症患者 171 例、油症患者（同居家族）23 例、未認定患者 46 例、観察者 1 例、初回受診者 11 例）において抗 Scl-70 抗体および抗 RNA ポリメラーゼⅢ抗体を測定した。抗 Scl-70 抗体の基準値を超える上昇を油症患者 2 例、油症患者（同居家族）3 例、未認定患者 3 例、初回受診者 1 例に、抗 RNA ポリメラーゼⅢ抗体の基準値以上の上昇を油症患者 3 例、油症患者（同居家族）1 例、未認定患者 1 例、初回受診者 1 例に認めた。同居家族を含む油症患者および未認定患者における検討では、抗 Scl-70 抗体を油症患者 194 例中 5 例（2.6%）に、未認定患者 46 例中 3 例（6.5%）に認め、出現率に差をみなかった。また、抗 RNA ポリメラーゼⅢ抗体の基準値以上の上昇は同居家族を含む油症患者 4 例(2.1%)に、未認定患者 1 例(2.2%)に認め、出現率に差をみなかった。血中 PCB 低濃度油症患者および高濃度油症患者における検討では、抗 Scl-70 抗体は血中 PCB 低濃度患者 92 例中 2 例(2.2%)に、PCB 高濃度油症患者 102 例中 3 例（2.9%）に認め、出現率に差をみなかった。抗 RNA ポリメラーゼⅢ抗体は血中 PCB 低濃度患者 2 例（2.2%）、PCB 高濃度油症患者 2 例（2.0%）に認め、出現率に差をみなかった。

F．参考文献

1. Masuda Y, Yoshimura H：Polychlorinated biphenyls and dibenzofurans in patients with Yusho and their toxicological significance：A Review. Amer J Ind Med 5：31-44, 1984.

2. Gonzalez FJ, Liu SY, Yano M：Regulation of cytochrome P450 genes：molecular mechanism. Pharmacogenetics 3：51-57, 1993.

3. 増田義人，山口早苗，黒木広明，原口浩一:最近の油症患者血液中のポリ塩化ビフェニール異性体．福岡医学雑誌 76：150-152，1985.

4. 飯田隆男，戸高尊，平川博仙，飛石和大，松枝隆彦，堀就英，中川礼子，古江増隆:油症患者血中ダイオキシン類レベルの追跡調査（2001 年）．福岡医学雑誌 94：126-135，2003.

5．辻　博, 佐藤薫, 下野淳哉, 東晃一, 橋口衛, 藤島正敏：油症患者における甲状腺機能：油症発生 28 年後の検討．福岡医学雑誌 88：231-235，1997.
6．辻　博，平橋高明，緒方久修，藤島正敏：油症患者における免疫機能の検討．福岡医誌 90：147-149，1999.
7．辻 博:油症における特異抗核抗体の検討．福岡医誌 104：73-77，2013.
8．濱口儒人：全身性強皮症における自己抗体とその臨床的特徴．日臨免誌 36：139-147，2013.

G．研究発表

１．論文発表

辻 博：油症における特異抗核抗体の検討．福岡医誌 104：73-77，2013.

H．知的財産権の出願・登録状況

なし