

## 分担研究報告書

### 油症認定患者における soluble EGFR 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** 近年種々の悪性腫瘍に対して EGFR 阻害剤による抗腫瘍効果が示され、本邦でも広く用いられている。だが、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。一方で多くの油症患者においても、発症当時は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。一方、非肺小細胞癌や膵癌などにおいて可溶性 EGFR (sEGFR) が血清中で確認され、病勢と関連していることが報告されている。よって、油症患者血清中では sEGFR に何らかの変動が生じているものと考え、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  $63.10 \pm 23.52$  ng/ml、健常人で  $58.81 \pm 16.84$  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。

#### 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、現在でも痤瘡様皮疹などの皮膚症状、咳嗽や喀痰過多などの呼吸器症状、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<sup>1)</sup>。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から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。

近年、医学の進歩により細胞増殖に特徴的な分子を標的とする分子標的薬の

開発が進んでいる。中でも、分子標的薬の一つである EGFR 阻害剤は本邦でも大腸癌や肺癌、頭頸部癌などに広く用いられている。だが、その副作用として痤瘡様皮疹が生じることが知られ、痤瘡様皮疹と EGFR の関与が示唆されている。最近の研究によると、TCDD 投与により発症した塩素性痤瘡組織中において EGFR の発現が亢進していることが報告された<sup>2)</sup>。したがって、油症患者においても痤瘡様皮疹の発症に EGFR が関与している可能性が考えられる。その一方で、非肺小細胞癌や転移性乳癌などにおいて、血清中に存在する可溶性 EGFR (soluble EGFR; sEGFR) 値が病勢と関連しているとする報告が散見される<sup>3)4)</sup>。以上から、油症認定患者においても血清中 sEGFR に変動が生じている可能性を考え、油症患者血清における sEGFR 値を検討した。

## B. 研究方法

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名および年齢を合わせた健常人28名を対象とした。検診時に採血を行い凍結保存しsEGFR測定用サンプルとした

sEGFRの測定;ヒトEGFR ELISAキット(R&D社製)を用いてサンプル血清中のEGFRを測定した。

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sEGFR値との相関を検討した。

統計的処理:測定したsEGFR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。

(倫理面への配慮)

データの解析は個人情報特定されないよう、連結不可能な匿名化データとして解析を行った。

## C. 研究結果

検討した油症患者におけるダイオキシン濃度はPCB  $2.89 \pm 1.21$  ppb, PCQ  $0.39 \pm 0.43$  ppb, PCDF  $277.6 \pm 150.6$  pg/g lipidsであった。油症患者血清を用いて、soluble EGFRの検討を行った。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 $71.7 \pm 6.36$ 歳および $71.4 \pm 6.28$ 歳で有意差はなかった。血清中soluble EGFR値はそれぞれ油症患者で $63.10 \pm 23.52$  ng/ml、健常人で $58.81 \pm 16.84$  ng/mlであり、2群間に有意な差は見られなかった( $p=0.06$ )(図1)。つづいて、油症認定患者血清中のsEGFR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。

## D. 考察

EGFRはチロシンキナーゼファミリーに属するErbB受容体の一つである。EGFRは様々な悪性腫瘍に高発現しており、EGFRを標的とした分子標的薬の開発が進んでいる。近年、肺腺癌や大腸癌などでEGFRが高発現していることが判明し、EGFR阻害薬による治療が臨床応用され、腫瘍の縮小や生存期間の延長をもたらした良好な成績を収めている。だが、EGFR阻害剤の投与により、痤瘡様皮疹や爪囲炎を始めとした皮膚障害が生じ、大きな問題となっている。一方で、痤瘡様皮疹は油症患者においても高頻度に認められる。発症から40数年が経過し、発症当初のような激しい症状はみられないものの一部の患者では現在でも痤瘡様皮疹によるQOLの低下がみられる。近年、TCDDにより誘発された塩素性痤瘡の組織中ではEGFRが高発現していることが報告された<sup>2)</sup>。そのため、痤瘡様皮疹を有する油症患者においてもEGFRが何らかの変動をきたしていると思われた。一方、種々の疾患においてEGFRのアイソフォームがsEGFRという形で血中に存在し、疾患病勢と関連していることが報告されている<sup>3,4)</sup>。例えば、非肺小細胞癌の検討において、血清中sEGFR値が低下していると生存率が低下することが報告されている<sup>3)</sup>。以上より、油症患者血清においてもsEGFRが検出され、正常人と比較して差が存在することが予想された。しかし、今回の検討では油症患者でややsEGFRが正常人と比較して上昇している傾向がみられたものの、有意差はみられなかった。詳細な理由は不明であるが、発症から時間が経過しており、現時点では血清中にEGFRのアイソフォームが分泌されていない可能性が考えられた。今後、油症患者の痤瘡様皮疹組織中におけるEGFRの発現を検討することが望まれる。

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。残念ながら、今回の検討では有意な結果が得られなかったが、今後も更なる検討で痤瘡様皮疹の病態解明を行い、油症患者のQOL向上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ご場を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 disrupters--what we have learned from Yusho disease*. Environ Res, 2001. **86**(1): p. 2-11.
2. Jing Liu, Chun-mei Zhang, Pieter-Jan coenraads, et al., *Abnormal expression of MAPK, EGFR, CK17 and TGk in the skin lesions of chloracne patients exposed to dioxins*. Toxicol. Lett., 2011. **25;201**(3): p. 230-4.
3. Eloisa J.L, Rafael S., Andrea C. et al., *Analysis of the Prognostic Value of Soluble Epidermal Growth Factor Receptor Plasma Concentration in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients*. Clinical Lung Cancer., 2011. **12**(5): p. 320-7.
4. Muller V., Witzel I., Pantel K., et al., *Prognostic and predictive impact of soluble epidermal growth factor receptor (sEGFR) protein in the serum of patients treated with chemotherapy for metastatic breast cancer*.

Anticancer Res, 2006. Mar-Apr: 26(2B): p. 179-87

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Kuwatsuka Y, Shimizu K, Akiyama Y, Koike Y, Ogawa F, Furue M, Utani A: Yusho patients show increased serum IL-17, IL-23, IL-1beta, and TNFalpha levels more than 40 years after accidental polychlorinated biphenyl poisoning. *J Immunotoxicol* 11(3): 246-249, 2014.

#### 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sEGFR値の比較

