

## 分担研究報告書

### 油症患者における血清微量金属濃度に関する研究

研究分担者 内 博史 九州大学大学院医学研究院皮膚科学 准教授  
今福 信一 福岡大学医学部皮膚科 教授

**研究要旨** 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、健常者に較べて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。

#### A. 研究目的

ダイオキシン類は AhR による CYP1A1 などの誘導を介して、生体内で活性酸素種を発生させることが知られている。生体内で発生した活性酸素を分解する抗酸化酵素には、微量元素を含むものが多くあることから、油症患者血清中の微量金属濃度を測定し、ダイオキシン類の酸化ストレス状態に及ぼす影響について検討した。

#### B. 研究方法

油症認定患者 39 名(平均年齢 63.4 ± 14.7)、健常者 39 名(平均年齢 64.1 ± 12.9) について血清マグネシウム、鉄、銅、亜鉛、カルシウム、リチウム濃度をメタロアッセイ(メタロジェニクス社)で測定し、血中濃度との相関を検討した。解析には Mann-Whitney U test, Spearman's correlation test を行った。(倫理面への配慮)  
データの解析は個人情報 that 特定されないよう、連結不可能な匿名化データとして行った。

#### C. 研究結果

油症患者の血中濃度(pg/g lipid)は、健常者より有意に高値であった 182.4 ± 208.1 vs 13.2 ± 6.9)。油症患者と健常者との血

清微量元素濃度の比較を表 1 に示す。血清銅のみ油症患者で有意に低下していた。しかし血中 2,3,4,7,8-PCDF 濃度との有意な相関を認めなかった。

#### D. 考察

一般に、生体含有量が鉄以下の元素を微量元素と称するため、厳密には今回測定したなかでは、マグネシウムとカルシウムは必須ミネラルではあるが、微量元素の定義には入らない。またリチウムは生体での機能が明らかではない。今回、油症患者で血清濃度の有意な低下が認められた銅は、ヘモグロビン合成経路において必要であるほか、同タンパク質は cytochrome c oxidase、superoxide dismutase などの重要な抗酸化酵素に含まれる。PCB やダイオキシン類は AhR による CYP1A1 などの誘導を介して生体内で活性酸素種を発生させることが知られている。油症患者でも酸化ストレスマーカーである尿中 8-isoprostane の上昇が報告されている<sup>1)</sup>。活性酸素には細胞傷害性があり、発癌や生活習慣病との関連が示唆されている。血清銅の低下は、油症患者の参加ストレス状態を増悪させている可能性があり、今後さらなる検討が必要と考えられる。

## **E . 結論**

油症患者で有意な血清銅濃度の低下が認められた。

## **F . 研究発表**

### 1 . 論文発表

1. Liu G, Asanoma K, Takao T, Tsukimori K, Uchi H, Furue M, Kato K, Wake N. Aryl hydrocarbon receptor SNP -130 C/T associates with dioxins susceptibility through regulating its receptor activity and downstream effectors including interleukin 24. Toxicol Lett. [Epub ahead of print]

2. Taura J, Takeda T, Fujii M, Hattori Y, Ishii Y, Kuroki H, Tsukimori K, Uchi H, Furue M, Yamada H. 2,3,4,7,8-Pentachlorodibenzofuran is far less potent than 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in disrupting the pituitary-gonad axis of the rat fetus. Toxicol Appl Pharmacol. 281:48-57, 2014.

3. Wu Z, Uchi H, Morino-Koga S, Shi W, Furue M. Resveratrol inhibition of human keratinocyte proliferation via SIRT1/ARNT/ERK dependent downregulation of aquaporin 3. J Dermatol Sci. 75:16-23, 2014.

4. Wu Z, Uchi H, Morino-Koga S, Nakamura-Satomura A, Kita K, Shi W, Furue M. Z-Ligustilide inhibits benzo(a)pyrene-induced CYP1A1 upregulation in cultured human keratinocytes via ROS-dependent Nrf2 activation. Exp Dermatol. 23:260-5, 2014.

## **文献**

1) Shimizu K, et al. Toxicol Ind Health 2003;19:37-9.

表 1 血清微量元素濃度の比較

	油症	健常者	p 値
Mg (mg/ml)	2.23 ± 0.42	2.38 ± 0.38	0.15
Zn ( μ g/ml)	94.7 ± 27.2	109.0 ± 41.8	0.11
Cu ( μ g/ml)	68.2 ± 29.1	88.2 ± 46.0	0.04
Fe ( μ g/ml)	84.4 ± 28.8	79.1 ± 26.5	0.28
Ca (mg/ml)	6.66 ± 1.34	7.16 ± 1.49	0.16
Li (mM)	0.12 ± 0.03	0.13 ± 0.05	0.23