

201426039A・B

平成26年度厚生労働科学研究費補助金
食品の安全確保推進研究事業

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24～26年度 総合研究報告書
平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 古江 増隆

平成 27 (2015) 年3月

平成 24～26 年度 総合研究報告書

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

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 24 年度研究班構成員氏名

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)

赤峰 昭文 (九州大学大学院歯学研究院口腔機能修復学講座歯科保存学研究分野 教授)

石橋 達朗 (九州大学大学院医学研究院眼科学分野 教授)

岩本 幸英 (九州大学大学院医学研究院整形外科学分野 教授)

上松 聖典 (長崎大学病院眼科 講師)

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)

内 博史 (九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター 准教授)

古賀 信幸 (中村学園大学栄養科学部 教授)

月森 清巳 (福岡市立こども病院 産科科長)

辻 博 (北九州津屋崎病院内科 部長)

徳永 章二 (九州大学病院メディカル・インフォメーションセンター 講師)

中西 洋一 (九州大学大学院医学研究院呼吸器内科学分野 教授)

中山 樹一郎 (福岡大学医学部皮膚科 教授)

長山 淳哉 (福岡工業大学環境科学研究所 客員研究員)

林 信太郎 (九州大学大学院医学研究院神経内科 助教)

平田 輝昭 (福岡県保健環境研究所 所長)

松本 主之 (九州大学大学院病態機能内科学 准教授)

山田 英之 (九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学分野 教授)

吉富 泉 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科口腔腫瘍治療学分野 助教)

吉村 健清 (福岡女子大学国際文理学部 教授)

吉村 俊朗 (長崎大学医歯薬学総合研究科保健学専攻 教授)

吉村 恵 (熊本保健科学大学大学院保健科学研究科 教授)

(五十音順)

研究協力者

- 東 晃一 (九州大学大学院病態機能内科学)
- 飯田 隆雄 ((財)北九州生活科学センター 理事)
- 石井 祐次 (九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学分野 准教授)
- 今村 知明 (奈良県立医科大学健康政策医学講座 教授)
- 太田 千穂 (中村学園大学栄養科学部 講師)
- 大八木 保政 (九州大学大学院医学研究院神経内科 准教授)
- 岡元 冬樹 (福岡県保健環境研究所 生活化学課 技師)
- 梶原 淳睦 (福岡県保健環境研究所 生活化学課 課長)
- 片岡 恭一郎 (福岡県保健環境研究所 企画情報管理課 研究員)
- 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)
- 川崎 五郎 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科口腔腫瘍治療学分野 准教授)
- 川崎 涼子 (長崎大学医歯薬学総合研究科保健学専攻 助教)
- 北岡 隆 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科眼科・視覚科学分野 教授)
- 吉良 潤一 (九州大学大学院医学研究院神経内科 教授)
- 久保 達彦 (産業医科大学公衆衛生学教室 講師)
- 小池 雄太 (九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター 助教)
- 古賀 沙緒里 (九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野 学術研究員)
- 櫻井 利彦 (福岡県保健環境研究所 企画情報管理課 課長)
- 里村 暁子 (九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター 助教)
- 清水 和宏 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学 准教授)
- 鈴木 邦裕 (九州大学大学院医学研究院呼吸器内科学分野)
- 高尾 佳子 (福岡県保健環境研究所 企画情報管理課 主任技師)
- 高橋 浩司 (福岡県保健環境研究所 生活化学課 研究員)
- 武田 知起 (九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学分野 助教)
- 竹中 重幸 (福岡県保健環境研究所 計測技術課 課長)
- 千々和 勝己 (福岡県保健環境研究所 保健科学部 部長)
- 塚谷 裕子 (福岡県保健環境研究所 計測技術課 研究員)
- 戸高 尊 (九州大学医学部 学術研究員)
- 飛石 和大 (福岡県保健環境研究所 計測技術課 研究員)
- 中川 礼子 (福岡県保健環境研究所 生活化学課 研究員)
- 橋口 勇 (九州大学大学院歯学研究院口腔機能修復学講座歯科保存学研究分野 准助教)
- 濱田 直樹 (九州大学大学院医学研究院呼吸器内科学分野 助教)
- 平川 博仙 (福岡県保健環境研究所 生活化学課 専門研究員)
- 福士 純一 (九州大学病院整形外科 助教)
- 藤野 善久 (産業医科大学公衆衛生学教室 准教授)
- 堀川 和美 (福岡県保健環境研究所 病理細菌課 課長)
- 堀 就英 (福岡県保健環境研究所 生活化学課 専門研究員)
- 松本 伸哉 (東京大学大学院医学系研究科社会医学専攻 客員研究員)
- 宮脇 崇 (福岡県保健環境研究所 計測技術課 主任技師)
- 横山 哲也 (九州大学大学院医学研究院呼吸器内科学分野)

(五十音順)

平成 25 年度研究班構成員氏名

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)

石橋 達朗 (九州大学大学院医学研究院眼科学分野 教授)

今福 信一 (福岡大学医学部皮膚科 准教授)

岩本 幸英 (九州大学大学院医学研究院整形外科学分野 教授)

上松 聖典 (長崎大学病院眼科 講師)

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)

内 博史 (九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター 准教授)

江崎 幹宏 (九州大学大学院病態機能内科学 講師)

古賀 信幸 (中村学園大学栄養科学部 教授)

月森 清巳 (福岡市立こども病院 産科科長)

辻 博 (北九州津屋崎病院内科 部長)

徳永 章二 (九州大学病院メディカル・インフォメーションセンター 講師)

中西 洋一 (九州大学大学院医学研究院呼吸器内科学分野 教授)

林 信太郎 (九州大学大学院医学研究院神経内科 助教)

平田 輝昭 (福岡県保健環境研究所 所長)

山田 英之 (九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学分野 教授)

吉富 泉 (諫早総合病院歯科口腔外科 部長、
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科口腔腫瘍治療学分野 客員研究員)

吉村 健清 (福岡女子大学国際文理学部 教授)

吉村 俊朗 (長崎大学医歯薬学総合研究科保健学専攻 教授)

吉村 恵 (熊本保健科学大学大学院保健科学研究科 教授)

(五十音順)

研究協力者

- 東 晃一 (九州大学大学院病態機能内科学)
飯田 隆雄 ((財)北九州生活科学センター 理事)
石井 祐次 (九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学分野 准教授)
今村 知明 (奈良県立医科大学 健康政策医学講座 教授)
太田 千穂 (中村学園大学栄養科学部 講師)
大八木 保政 (九州大学大学院医学研究院神経内科 准教授)
小野塚 大介 (福岡県保健環境研究所 企画情報管理課 主任技師)
梶原 淳睦 (福岡県保健環境研究所 生活化学課 課長)
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)
川崎 五郎 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科口腔腫瘍治療学分野 准教授)
川崎 涼子 (長崎大学医歯薬学総合研究科保健学専攻 助教)
北岡 隆 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 眼科・視覚科学分野 教授)
吉良 潤一 (九州大学大学院医学研究院神経内科 教授)
久保 達彦 (産業医科大学公衆衛生学教室 講師)
鍬塚 大 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学 助教)
古賀 沙緒里 (九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野 学術研究員)
小木曾 俊孝 (福岡県保健環境研究所 生活化学課 技師)
櫻井 利彦 (福岡県保健環境研究所 企画情報管理課 課長)
里村 暁子 (九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター 助教)
謝 篤傑 (熊本保健科学大学大学院保健科学研究科)
新谷 依子 (福岡県保健環境研究所 生活化学課 主任技師)
世良 暢之 (福岡県保健環境研究所 病理細菌課 課長)
高尾 佳子 (福岡県保健環境研究所 企画情報管理課 主任技師)
高橋 浩司 (福岡県保健環境研究所 生活化学課 研究員)
武田 知起 (九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学分野 助教)
竹中 重幸 (福岡県保健環境研究所 計測技術課 課長)
塚谷 裕子 (福岡県保健環境研究所 計測技術課 研究員)
戸高 尊 (九州大学医学部 学術研究員)
飛石 和大 (福岡県保健環境研究所 計測技術課 専門研究員)
濱田 直樹 (九州大学大学院医学研究院呼吸器内科学分野 助教)
平川 博仙 (福岡県保健環境研究所 生活化学課 専門研究員)
福士 純一 (九州大学病院整形外科 助教)
藤野 善久 (産業医科大学公衆衛生学教室 准教授)
堀川 和美 (福岡県保健環境研究所 保健科学部 部長心得)
堀 就英 (福岡県保健環境研究所 生活化学課 専門研究員)
松本 伸哉 (奈良県立医科大学 健康政策医学講座 専修生)
峯 嘉子 (九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター 助教)
宮脇 崇 (福岡県保健環境研究所 計測技術課 主任技師)
村田 さつき (福岡県保健環境研究所 生活化学課 主任技師)

(五十音順)

平成 26 年度研究班構成員氏名

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)

石橋 達朗 (九州大学大学院医学研究院眼科学分野 教授)

今福 信一 (福岡大学医学部皮膚科 教授)

岩本 幸英 (九州大学大学院医学研究院整形外科学分野 教授)

上松 聖典 (長崎大学病院眼科 講師)

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)

内 博史 (九州大学大学院医学研究院皮膚科学 准教授)

江崎 幹宏 (九州大学大学院病態機能内科学 講師)

川崎 五郎 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 准教授)

古賀 信幸 (中村学園大学栄養科学部 教授)

重藤 寛史 (九州大学大学院医学研究院神経内科 講師)

月森 清巳 (福岡市立こども病院 周産期センター長)

辻 博 (北九州津屋崎病院内科 部長)

中西 洋一 (九州大学大学院医学研究院呼吸器内科学分野 教授)

二宮 利治 (九州大学大学院医学研究院附属総合コホートセンター研究計画管理部門 教授)

林 信太郎 (九州大学大学院医学研究院神経内科 講師)

平田 輝昭 (福岡県保健環境研究所 所長)

山田 英之 (九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学分野 教授)

吉村 健清 (福岡女子大学国際文理学部 教授)

吉村 恵 (熊本保健科学大学大学院 教授)

(五十音順)

研究協力者

- 東 晃一 (九州大学大学院病態機能内科学)
飯田 隆雄 (財北九州生活科学センター 理事長)
石井 祐次 (九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学分野 准教授)
今村 知明 (奈良県立医科大学健康政策医学講座 教授)
太田 千穂 (中村学園大学栄養科学部 講師)
小野塚 大介 (福岡県保健環境研究所 企画情報管理課 研究員) (*)
梶原 淳睦 (福岡県保健環境研究所 生活化学課 課長)
神奈川 芳行 (奈良県立医科大学 健康政策医学講座 非常勤講師)
北岡 隆 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 眼科・視覚科学分野 教授)
吉良 潤一 (九州大学大学院医学研究院神経内科 教授)
久保 達彦 (産業医科大学公衆衛生学教室 講師)
楸塚 大 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学 助教)
小木曾 俊孝 (福岡県保健環境研究所 生活化学課 主任技師)
櫻井 利彦 (福岡県保健環境研究所 企画情報管理課 課長)
新谷 依子 (福岡県保健環境研究所 生活化学課 主任技師)
申 敏哲 (熊本保健科学大学 准教授)
世良 暢之 (福岡県保健環境研究所 病理細菌課 課長)
高橋 浩司 (福岡県保健環境研究所 生活化学課 研究員)
武田 知起 (九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学分野 助教)
竹中 重幸 (福岡県保健環境研究所 計測技術課 課長)
塚谷 裕子 (福岡県保健環境研究所 計測技術課 研究員)
坪内 和哉 (九州大学大学院医学研究院呼吸器内科学分野)
戸高 尊 (九州大学医学部 学術研究員)
飛石 和大 (福岡県保健環境研究所 計測技術課 専門研究員)
新谷 俊二 (福岡県保健環境研究所 企画情報管理課 専門研究員)
濱田 直樹 (九州大学大学院医学研究院呼吸器内科学分野 助教)
平川 博仙 (福岡県保健環境研究所 生活化学課 専門研究員)
福士 純一 (九州大学病院整形外科 助教)
藤野 善久 (産業医科大学公衆衛生学教室 准教授)
堀川 和美 (福岡県保健環境研究所 保健科学部 部長心得)
松本 伸哉 (奈良県立医科大学 健康政策医学講座 博士研究員)
峯 嘉子 (九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター 助教)
宮脇 崇 (福岡県保健環境研究所 計測技術課 研究員)
村田 さつき (福岡県保健環境研究所 生活化学課 主任技師)
安武 大輔 (福岡県保健環境研究所 生活化学課 主任技師)

(五十音順)

(*):九州大学医学研究院に転出

目 次

I. 平成 24～26 年度総合研究報告書

- 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……………1
研究代表者 古江 増隆

II. 平成 26 年度総括研究報告書

- 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……………14
研究代表者 古江 増隆

III. 平成 26 年度分担研究報告書

01. 油症認定患者追跡調査の基盤情報の構築……………22
研究分担者 吉村 健清
研究協力者 藤野 善久, 久保 達彦
02. 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……………26
研究分担者 二宮 利治
03. 油症の健康影響に関する疫学的研究……………29
研究分担者 平田 輝昭
研究協力者 櫻井 利彦, 新谷 俊二, 小野塚 大介, 梶原 淳睦
04. 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……………37
研究分担者 石橋 達朗
05. 油症患者における口腔乾燥症に関する研究……………39
研究分担者 川崎 五郎
06. 油症検診受診者におけるマイボーム腺欠損の変化……………41
研究分担者 上松 聖典
研究協力者 北岡 隆

07. 油症患者における骨密度の解析	44
研究分担者 岩本 幸英	
研究協力者 福士 純一	
08. 油症患者血液中の PCDF 類実態調査	50
研究分担者 平田 輝昭	
研究協力者 梶原 淳睦, 平川 博仙, 高橋 浩司, 安武 大輔,	
村田 さつき, 新谷 依子, 小木曾 俊孝, 竹中 重幸,	
飛石 和夫, 塚谷 裕子, 宮脇 崇, 櫻井 利彦, 新谷 俊二,	
世良 暢之, 堀川 和美, 戸高 尊	
09. 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	61
研究分担者 平田 輝昭	
研究協力者 梶原 淳睦, 平川 博仙, 戸高 尊, 飯田 隆雄	
10. 油症における免疫機能に関する研究	64
研究分担者 辻 博	
11. 油症認定患者における soluble EGFR の検討	70
研究分担者 宇谷 厚志	
研究協力者 鋤塚 大	
12. 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	74
研究分担者 宇谷 厚志	
研究協力者 峯 嘉子	
13. 油症患者における血清微量金属濃度に関する研究	79
研究分担者 内 博史, 今福 信一	
14. 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	82
研究分担者 重藤 寛史, 林 信太郎	
研究協力者 吉良 潤一	
15. 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 -	89
研究分担者 月森 清巳	

16. カネミ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……………95
研究分担者 赤羽 学
研究協力者 松本 伸哉, 今村 知明, 神奈川 芳行
17. 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……………101
研究分担者 中西 洋一
研究協力者 濱田 直樹, 坪内 和哉
18. ダイオキシンが大腸上皮細胞に与える影響……………106
研究分担者 江崎 幹宏
研究協力者 東 晃一
19. 2, 2', 3, 3', 4, 4', 5-七塩素化ビフェニル(PCB170)の
動物肝マイクロゾームによる代謝……………108
研究分担者 古賀 信幸
研究協力者 太田 千穂
20. 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
……………114
研究分担者 山田 英之
研究協力者 石井 祐次, 武田 知起
21. 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……………122
研究分担者 山田 英之
研究協力者 石井 祐次, 武田 知起
22. 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……………129
研究分担者 吉村 恵
研究協力者 申 敏哲

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表……………130

総合研究報告書

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。新たに認定されたのは、2012 年度 41 名、2013 年度 4 名、2014 年度 4 名、同居家族認定は 2012 年度 171 名、2013 年度 74 名、2014 年度 12 名 (2015 年 1 月末まで) で、全認定患者数は 2,277 名であった。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。油症の諸症状を軽減する目的でアダパレン臨床試験と治頭瘡一方内服試験を行った。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。2012 年から 2014 年度油症一斉検診を行い、内科、眼科、歯科、皮膚科受診者の情報収集・管理し、所見を把握した。2013 年度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 50% の患者は 50 pg/g lipid 以下であった。また、男性より女性の方が血液中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度が高い傾向にあった。骨密度・自己抗体検査・血中 surfactant protein・IL-26・IL-33・heat shock protein (HSP)27・可溶性 EGFR・制御性 T 細胞数など、さらに血清アディポカイン濃度・微量金属濃度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、次世代、次々世代の男児出生比率、アレルギー性疾患発症、ダイオキシン類受容体 (AhR) 遺伝子多型と児への健康影響との関連について検討した。油症患者の生体内におけるダイオキシン類の動態を調べるため、ダイオキシン類の体内負荷量変化率と AhR の SNP (一塩基多型) の関係、ダイオキシン類の半減期の変化と体重の変化の関係について解析した。大脳レベルの感覚認知機能の変化に関する研究を行った。基礎的研究では、1) 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、2) 各種 PCB 代謝に関する研究、3) 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) による leukotriene B4 蓄積の毒性学的意義の検討、4) TCDD による胎児脳下垂体ホルモンへの影響についての検討、5) 2,3,4,7,8-PeCDF の *in vivo* 毒性再評価、6) ダイオキシン長期投与による末梢神経伝導速度に対する作用の解析などを行った。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、および次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関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

I. 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、解析する。

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。

II. 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 PCDFs 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. 油症認定患者追跡調査およびデータベースの構築

研究班申請手順に従い、油症検診データ、油症患者実態調査データを許可を得て入手した。現在、データファイルの照合、油症相談員担当地区での認定患者現状調査を終了し、その結果をもとに相談員情報に基づいた油症認定患者の一元化ファイルを作成した。油症一斉検診受診者の検診電子データの維持管理及び「全国油症検診集計結果」報告を継続的に実施している。

4. 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、2012-2014 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。

5. 台湾油症追跡研究の最新の知見および死因追跡調査

日本油症、台湾油症それぞれ事件発生から 46 年、35 年経過し、死因追跡調査が進んできた。今年度、台湾油症 30 年後の死亡調査結果が報告された。その結果、両油症事例は、ほぼ同じ食用油にダイオキシン類が混入して患者発生を見たにもかかわらず、悪性新生物死亡など、両事例の死因追跡調査の結果は必ずしも同じでないことが観察された。

6. 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。

7. 油症患者の臨床症状を軽減するための臨床試験

1) アダパレン臨床試験

油症患者 15 名を対象に、尋常性痤瘡に有効であるアダパレン (ディフェリンゲル®) 外用の効果を検討した。15 名全員が 12 週間の外用を終了し、重大な有害事象は発生しなかった。他覚的皮膚症状重症度では、面疱は重症例ではほとんど改善を認めなかったが、中等症、軽症では 1 段階程度の改善が認められた。痤

瘡様皮疹は 3 例では開始時から症状を認めなかったが、多くの症例で 1 段階から 2 段階の改善を認めた。いずれも増悪した例はなかった。全般改善度では悪化した例はなく、6 例で不変、その他は軽快あるいはかなり軽快と判断された。満足度はすべての質問項目で比較的高く、一定の効果を実感したことが推察された。

2) 治頭瘡一方内服試験

2013 年に行った治頭瘡一方の内服試験は終了し、現在結果を解析中である。

8. 油症患者検診結果

2011 年度の油症検診は、559 名が受診し、認定者 357 名 (63.9%)、未認定者 202 名 (36.1%) であった。2012 年度の福岡県における油症一斉検診時に歯科を受診した油症認定患者を対象に、辺縁性歯周炎罹患率ならびに口腔内色素沈着発現率を調べた結果、いずれも健常者に対して高い割合を示した。辺縁性歯周炎罹患率ならびに口腔内色素沈着発現率とも、女性に比べて男性で、また、高齢者より若い世代で高い値を示した。2012 年度長崎県地区における検診を受診した 187 名中 9 名に顎関節症の症状が認められた。顎関節の症状として、疼痛、開口障害および顎関節雑音が認められた。発生率は 4.8% で、一般の顎関節症の発症と比較しほぼ同程度の発生率であった。皮膚科検診では油症特有の症状が残存している受診者が確認された。眼科検診では、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。油症検診受診者における網膜血管の高血圧性変化及び動脈硬化性変化を評価したところ、年齢が上がると有意に網膜細動脈硬化性変化が進むという結果が得られた。また認定患者において血清中性脂肪濃度が、未認定患者において高血圧症の有無が有意に関連した。

2012 年度の油症一斉検診は、664 名が受診し、認定者は 415 名 (62.5%)、未認定者は 249 名 (37.5%)、性別では、男性は 311 名 (46.8%)、女性は 353 名 (53.2%) であった。年齢階級別では、70~79 歳 (24.1%) が一番多く、次いで、

60~69 歳 (21.7%)、50~59 歳 (21.5%) の順で、50 歳以上は全体の 81.6% 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。2013 年度の福岡県における油症一斉検診で眼科の受診者は 276 名で、自覚症状では眼脂過多を訴えるものが多かった。

2013 年度の検診受診者は 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。眼科受診者は 255 名であり、前年度よりも 21 名少なかった。

9. 油症検診受診者におけるマイボーム腺欠損についての研究

1) マイボーム腺欠損の程度と年齢、及び血中 PeCDF 濃度

2013 年度の長崎県における油症一斉検診で眼科を受診した 132 名について、マイボーム腺の欠損の程度をマイボスコアとして 13 段階にスコアリングした。マイボスコアと年齢及び血中 PeCDF 濃度の相関を重回帰分析で検討した。その結果、油症患者におけるマイボーム腺欠損の程度には年齢が関与するが、血中 PeCDF 濃度は関与しなかった。

2) 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変化を評価し、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。

10. 油症患者における口腔内症状に関する研究

1) 唾液の性状に関する研究

油症地区における唾液の性状について検討するために、2012 年度長崎県地区における検診の際に唾液を採取し分析可能であった症例についてメタボローム解析を行った。121 種の代謝産物が同定され、対照と比較して平均し

て 2 倍以上の値を示したものが 38 産物、うち 4 倍以上の値を示したものが 11 産物みられた。高い値を示した代謝産物のなかにはアミノ酸が多く含まれており、唾液腺細胞におけるプロテアーゼ活性の上昇との因果関係が示唆された。

2) 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。

1 1. 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。

1 2. カネミ油症検診者の体重減少と成長ホルモン・骨密度の関係、及び CK・アルドラーゼの経年変化について

身長、体重、橈骨遠位端の骨密度と踵の骨密度を測定し、骨型酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ、血清骨型アルカリフォスファターゼ、尿中血清 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチドと血液 PCB 濃度、血液 PCQ 濃度との関係を検討した。カネミ油症検診者において、男性では低身長、低体重を認めた。PCB は踵骨強度を低下させる可能性があるが、ソマトメ

ジン C や成長ホルモンの関与は明らかではなかった。また、ソマトメジン C は閉経後女性の前腕骨骨密度と正の相関関係をしめしている。

1 3. 油症における免疫機能に関する研究

2012 年度福岡県油症検診を受診し、免疫機能検査に同意が得られた 251 例について抗核抗体を構成する特異自己抗体を測定し、血中 PCB 濃度および血中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度との関連について検討した。抗セントロメア抗体を油症患者 3 例、観察者 1 例の計 4 例と最も多く認め、次いで抗 DNA 抗体を油症患者 2 例に認めた。抗セントロメア抗体と血中 PCB 濃度あるいは血中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度との関連については、血中 PCB 低濃度群に比べ高濃度群において抗セントロメア抗体の出現を有意に高頻度に認めた。2013 年度は 276 例について検討し、抗 SS-A/Ro 抗体は血中 PCB 高濃度油症患者において血中 PCB 低濃度患者と出現頻度に差をみなかったが、抗 SS-B/La 抗体は血中 PCB 高濃度油症患者のみに認められ、低濃度患者にみられなかった。2014 年度は 252 例について検討し、抗 Sc1-70 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。

1 4. 油症曝露による継世代健康影響に関する研究

1) 次世代、次々世代の男児出生比率

カネミ油症発生後に油症患者より出生した次世代、次々世代の男児の占める割合(男児出生比率)について検討した。対象は油症発生後に児を得た油症患者 437 例(次世代 572 例、次々世代 344 例)とした。油症患者、なかでも 20 歳未満で油症に曝露した患者が母親となった場合には、出生した児(次世代)の男児出生比率(男児数を男児数と女兒数の和で除したもの)は 0.450 と低い傾向($p = 0.06$)を示し、さらにこの次世代が母親となった場合の児(次々世代)の男児出生比率は 0.348 と一般集団の

値(0.514)と比較して有意に低値($p = 0.02$)を示した。一方、油症に曝露した患者が父親となった場合には、次世代、次々世代の男児出生比率は一般集団と比較して差異はなかった。

2) 油症患者から出生した児のアレルギー性疾患発症に関する検討

カネミ油症発症後に油症患者(母体)から出生した児のアレルギー性疾患(気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アトピー性鼻炎)の発症と母体血中ダイオキシン類濃度との関連について検討した。油症発症後に油症患者64例より出生した児117例のなかで、気管支喘息は11例(9.4%)、アトピー性皮膚炎は16例(13.7%)、アレルギー性鼻炎は11例(9.4%)に認められた。母体の血中ダイオキシン類濃度と児の気管支喘息およびアトピー性皮膚炎の発症との関連はなかったが、母体の血中ダイオキシン類濃度が10倍増加すると児のアレルギー性鼻炎の発症リスクは0.37倍に低下する傾向($p = 0.080$)を示した。油症患者から出生した児では一般健常人と比較して気管支喘息有病率が高く、逆にアレルギー性鼻炎有病率は低い傾向にあることが示された。

3) 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。油症発症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。油症発症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。油症発症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。

1 5. 油症患者血液中の PCDF 類実態調査

2011年度は、未認定者202名、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76名の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Total TEQ(WHO2005)は73 pg/g lipid、2,3,4,7,8-PeCDF濃度の平均は110 pg/g lipidであった。

2012年度は、未認定者249名、認定患者139名の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68 pgTEQ/g lipid、2,3,4,7,8-PeCDF濃度の平均は110 pg/g lipidであった。

2013年度は、未認定者165名、認定患者219名の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。2001年から2013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。また、男性より女性の方が血液中2,3,4,7,8-PeCDF濃度が高い傾向にあった。

1 6. 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

1) PCB 代謝物の分析法の改良

油症認定患者は体内のダイオキシン、PCB 濃度が高いため PCB 代謝活性が変化していると推察されている。PCB の代謝物である水酸化 (OH) PCB を測定するため血液中ダイオキシン及び PCB 類一斉分析法の精製工程を検討し、OH-PCB 類を同時に測定できる分析法を開発した。本分析法を用いて、平成 22 年度油症一斉検診の油症認定患者 (総数 230 名) の一部 (180 名) の血液中 OH-PCB 濃度を測定した結果、油症認定患者の血液中総 OH-PCB 濃度は一般人の約 4 倍であり、最も濃度の高い OH-PCB 異性体は 4-OH-CB187 であることが明らかになった。さらに、油症認定患者の血液中 OH-PCB とダイオキシン、PCB 類濃度との関連を解析したところ、OH-PCB と PCB 濃度には正の関係が認められたが、OH-PCB と PCDD/DF の濃度には有意な関係は認められなかった。

2) PCB 測定における検体保存期間の影響についての解析

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。

1 7. 油症患者における免疫制御に関する研究 (1)

1) 抑制性サイトカイン IL-35 の検討

AhR を発現する、制御性 T 細胞 (regulatory T cell, Treg) から産生され、抑制性サイトカインとして機能している IL-35 に関して検討を行った。その結果、油症認定患者 26 名、健常人 26 名において血清中 IL-35 はそれぞれ 76.0 ± 15.7 pg/ml、 51.0 ± 16.2 pg/ml と、有意差 ($p < 0.01$) をもって油症患者で高値をしめした。

2) 血中 Heat shock protein 27 の検討

高 PCB 血症を示すカネミ油症患者は PCB による酸化ストレスの影響を受けているが、酸化ストレスは Heat shock protein (HSP) に誘導をかけると考えられている。油症認定患者 39

名、健常人 39 名において血清 HSP27 値は油症認定患者で 2.58 ± 0.91 ng/ml、対照群では 6.49 ± 2.14 ng/ml の値を示し有意差を認めなかった。

3) IL-26 の検討

Th17 細胞は新規のヘルパー T 細胞サブセットの一つで、その分化に Aryl hydrocarbon receptor (AhR) が関与している。Th17 細胞と深い関わりをもつサイトカインの一つである IL-26 に関して検討を行った結果、油症認定患者 29 名、健常人 28 名において血清中 IL-26 はそれぞれ 34.08 ± 30.45 pg/ml、 67.9 ± 59.7 pg/ml であり、有意差をもって油症認定患者血清中での IL-26 の減少がみられた。

4) 油症患者における IL-33 の検討

IL-1 family に属する IL-33 に関して検討を行った結果、油症認定患者 31 名、健常人 31 名において血清中 IL-33 はそれぞれ 8.758 ± 1.174 pg/ml、 6.774 ± 0.721 pg/ml であり、油症患者でやや高値であったが、有意差は認めなかった ($p = 0.155$)。

5) soluble EGFR の検討

TCDD により誘発された塩素性瘡癩の組織中では EGFR が高発現していたと報告された。油症患者血清中では可溶性 EGFR (soluble EGFR) 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 ± 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。

6) 末梢血リンパ球分画、Treg 細胞の検討

2014 年度長崎県油症検診 (五島 玉之浦地区) 受診者の末梢血中 Treg 細胞に関して検討を行った結果、油症認定患者 53 名 (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。

1 8. 油症患者における免疫制御に関する研

究 (2)

1) 油症患者における血清アディポカイン濃度に関する研究

油症患者 232 名および健常者 96 名を対象に、アディポカインである RBP4, resistin, PAI-1, IGF-1, IL-6, TNF- α の血清濃度を ELISA 法で測定した。油症患者の血清 RBP4 濃度は、健常者に比べ有意に上昇していた。一方他のアディポカイン濃度は油症患者と健常人とに差はなかった。ダイオキシン類によってアディポカインの産生バランスが障害され、油症患者の耐糖能異常に関与し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。

2) 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、健常者に比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。

1 9. 油症患者における血中 Surfactant protein に関する検討

肺サーファクタントは、肺胞表面を覆って肺胞の虚脱を防ぎ、呼吸を円滑に進行させている物質で、リン脂質と 4 種類の特異蛋白 Surfactant Protein (SP)-A、B、C、D からなり、中でも SP-A と SP-D は、気道-肺胞系における生体防御作用などの機能もっており注目されている。これまでの検討で、Benzo[a]pyrene 投与マウスモデルにて SP-D がクララ細胞や II 型肺胞上皮細胞で高発現していること示した。今回、油症患者血中の SP-A、SP-D の濃度を測定し、油症患者の呼吸器症状、ダイオキシン類の濃度との関連を統計学的に解析した結果、SP-D 濃度と咳嗽、喀痰といった症状、また SP-A 濃度と一部のダイ

オキシン類の濃度に有意な関連が認められた。

2 0. PCBs/ダイオキシン類の油症患者生体内動態に関する研究

1) 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

2011 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。

2) 油症患者における AhR 遺伝子多型に関する研究

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。本研究で SNPs と疾患の関係を調査したところ、T/T 型の女性の年齢分布が、男性や他の遺伝子型と異なっていた。さらに、T/T 型の女性では重篤な疾患の人数が少なかった。T/T 型の女性の年齢分布が異なるのは、既に死亡しているのではないかと推測された。

3) カネミ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に関する研究

ダイオキシン類の半減期の変化と体重の変動の関係を確かめたところ、患者の体重が減少すると、半減期が伸びる可能性があることが示された。まだ、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。

2 1. 大脳レベルの感覚認知機能の変化に関する研究

PCB, PCDF, dioxin による神経障害は感覚神経障害が主であり、末梢神経障害によるものと考えられている。油症患者では、末梢神経

障害の客観的指標であるアキレス腱反射の低下を認める人数は経時的に減少する一方、自覚的感覚異常は発症時には 39.1%であったものが、33 年後には 59.4%と増加しており客観的感覚障害と自覚的感覚障害に乖離がある。この一因として大脳レベルの感覚認知機能の変化が考えられる。

1) 大脳認知機能の客観的評価法の開発
手触り(テクスチャー)弁別課題を用いて得られた脳磁界反応を記録することにより、大脳レベルの感覚認知機能に関わる脳活動を客観的に評価する方法を試みた。方法：対象は健常成人 11 名。テクスチャーを実験的に再現した刺激を用いて右母指を刺激し、テクスチャー弁別課題に伴う刺激誘発脳磁界を計測。得られた脳磁波形について解析し、電流源を推定して脳 MRI 上に重畳した。結果：両大脳半球に低周波 (5 Hz 以下) の刺激誘発脳磁界を認めた。刺激の弁別をしている時は、していない時に比べて、右頭頂部に強い脳活動を認め、これがテクスチャー弁別に関与している脳活動であると考えられた。電流源は右大脳半球の二次体性感覚野 (SII)、側頭頭頂接合部 (TPJ) に同定された。結論：脳磁図によって、テクスチャー弁別に関わる脳活動を同定することができた。

2) 大脳感覚認知機能の標準化解析法の開発
大脳レベルの感覚認知機能に関わる脳活動を客観的に捉え、解析する方法の標準化を行った。方法：対象は健常成人 10 名。テクスチャーを実験的に再現した刺激を用いて右母指を刺激し、テクスチャー弁別課題に伴う刺激誘発脳磁界を同定した。MNE 法による電流源推定を行い、MRI から抽出した脳表上に重畳した。ソフトウェア (FreeSurfer) を用いて、個々人の脳表を標準脳表に形態変換し、活動部位を比較した。共通する活動部位を関心領域とし、その時系列信号を詳細に解析した。結果：刺激によって低周波 (5 Hz 以下) の脳磁界が誘発された。脳表の標準化を行い比較したところ、右大脳半球の二次体性感覚野 (SII) に共通した活動部位を認めた。SII の活動は、刺激の弁別をしている時はしていない時に比べて増大していた。結論：脳磁図による計測、

MNE 法と FreeSurfer を用いた解析手法によって、健常者に共通するテクスチャー弁別に関わる脳領域を同定することができた。今回確立した解析手法は、油症患者と健常者の比較に有用であり、油症患者における異常感覚の病態解明への寄与が期待される。

2.2. 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の作成とその解析

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。麦門冬湯により油症患者の呼吸器症状が改善した報告を受けて、同モデルにおける麦門冬湯の効果を検討したが、気管支肺胞洗浄液中の総細胞数の低下を認めたものの、効果は限定的であった。また、同モデルにおいて surfactant protein の発現は亢進しており病態への関与が示唆された。

2) PCB 代謝に関する研究

① PCB149 代謝に関与する新たなチトクロム P450 分子種の解明

PCB の代謝 (水酸化反応) には、チトクロム P450 の CYP1A、CYP2B および CYP2A 酵素が関与することが知られている。CYP3A 酵素の誘導剤 (DEX) および阻害剤 (KCZ) を用いて PCB149 の代謝に及ぼす影響を調べた。DEX 前処理ラット肝ミクロゾーム (Ms) を用いて、PCB149 代謝を調べたところ、未処理 Ms に比べ、5-OH 体の顕著な増加と 4,5-diOH 体の新たな生成が観察された。さらに、これら代謝物の増加は、CYP3A1 タンパクの顕著な増加とよく一致した。また、阻害剤 KCZ を添加したところ、5-OH 体と 4,5-diOH 体の生成が強く阻害された。これらの結果から、ラットにおける PCB149 代謝には、CYP2B1 とともに、CYP3A1 が関与することが示唆された。

② PCB101 代謝に関与する新たなチトクロム P450 分子種の解明

PCB52、PCB101 および PCB149 は、phenobarbital (PB) 誘導性チトクロム P450 (CYP2B) により代謝され、主に meta 位が