

201522042A

平成27年度厚生労働科学研究費補助金
食品の安全確保推進（カネミ油症に関する研究）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27年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 古江 増隆

平成 28（2016）年3月

平成 27 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 27 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)
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分野 准教授)
江崎 幹宏 (九州大学大学院病態機能内科学 講師)
香月 進 (福岡県保健環境研究所 所長)
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)
申 敏哲 (熊本保健科学大学、リハビリテーション学科 准教授)
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)
戸高 尊 (公益財団法人北九州生活科学センター 室長)
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)
三苦 千景 (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)
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)
村井 弘之 (九州大学大学院医学研究院脳神経治療学 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)
吉田 茂生 (九州大学大学院医学研究院眼科学分野 准教授)

(五十音順)

研究協力者

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)
今地 政美	(公益財団法人北九州生活科学センター 理事長)
上原口 奈美	(公益財団法人北九州生活科学センター 検査員)
大久保 佑美	(九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター 助教)
太田 千穂	(中村学園大学栄養科学部 講師)
梶原 淳睦	(福岡県保健環境研究所 保健科学部長)
加藤 聖子	(九州大学大学院医学研究院生殖病態生理学 教授)
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)
貝沼 茂三郎	(九州大学大学院医学研究院地域医療教育ユニット 准教授)
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)
清原 龍士	(長崎大学病院皮膚科 アレルギー科 医員)
小木曾 俊孝	(福岡県保健環境研究所 生活化学課 主任技師)
境 泰史	(公益財団法人北九州生活科学センター 検査員)
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)
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 専門研究員)
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)
飛石 和大	(福岡県保健環境研究所 計測技術課 専門研究員)
富村 沙織	(長崎大学病院皮膚科 アレルギー科 講師)
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 周作	(福岡県保健環境研究所 廃棄物課 主任技師)
平川 博仙	(福岡県保健環境研究所 生活化学課 専門研究員)
広瀬 勇氣	(公益財団法人北九州生活科学センター 検査員)
福士 純一	(九州大学病院整形外科 助教)
福島 直	(公益財団法人北九州生活科学センター 理事)
堀 就英	(福岡県保健環境研究所 生活化学課 専門研究員)
本多 彰紀	(公益財団法人北九州生活科学センター 次長)
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)
前畠 裕司	(九州大学大学院病態機能内科学 助教)
宮脇 崇	(福岡県保健環境研究所 計測技術課 研究員)
諸隈 誠一	(九州大学環境発達医学研究センター 特任准教授)
安武 大輔	(福岡県保健環境研究所 生活化学課 研究員)
山下 謙一郎	(九州大学神経内科 診療講師)
山本 貴光	(公益財団法人北九州生活科学センター 主幹)
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)

目 次

I. 平成 27 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……………1
研究代表者 古江 増隆

II. 平成 27 年度分担研究報告書

01. 油症検診データを用いた基礎的研究……………11
研究分担者 香月 進
研究協力者 櫻井 利彦, 新谷 俊二, 高尾 佳子, 梶原 淳睦
02. 油症患者血液中の PCDF 類実態調査……………19
研究分担者 香月 進
研究協力者 梶原 淳睦, 平川 博仙, 堀 就英, 高橋 浩司, 安武 大輔,
新谷 依子, 小木曾 俊孝, 竹中 重幸, 飛石 和大, 塚谷 裕子,
宮脇 崇, 櫻井 利彦, 新谷 俊二, 高尾 佳子, 世良 暢之,
平川 周作
03. 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……………31
研究分担者 二宮 利治
04. 桂枝茯苓丸の効果に関する研究……………35
研究分担者 三苦 千景, 今福 信一
研究協力者 貝沼 茂三郎
05. 対照群健康実態調査との比較における油症患者の世代別傾向に関する研究……………37
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
06. 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……………46
研究分担者 吉田 茂生
07. 油症検診受診者におけるマイボーム腺欠損の 2 年間の変化……………49
研究分担者 上松 聖典
研究協力者 北岡 隆

08. 長崎県油症検診における口腔乾燥に関する研究	52
研究分担者 川崎 五郎	
09. 油症における甲状腺機能に関する研究	54
研究分担者 辻 博	
10. 長崎県油症認定患者における末梢血リンパ球分画の検討	60
研究分担者 宇谷 厚志	
研究協力者 大久保 佑美, 清原 龍士	
11. 油症認定患者における soluble CD27 の検討	65
研究分担者 宇谷 厚志	
研究協力者 富村 沙織	
12. 油症患者における骨密度の解析	69
研究分担者 岩本 幸英	
研究協力者 福士 純一	
13. 末梢神経伝導速度に対するベンゾピレンの影響	75
研究分担者 申 敏哲	
研究協力者 吉村 恵	
14. カネミ油症患者における異常感覚/認知機能障害と 脳機能的結合変化の関連に関する研究	78
研究分担者 村井 弘之	
研究協力者 山下 謙一郎	
15. 油症患者の血液中ポリ塩化ビフェニール濃度に及ぼす コレステミドの影響に関する研究	80
研究分担者 戸高 尊	
研究協力者 広瀬 勇氣, 上原口 奈美, 山本 貴光, 境 泰史, 本多 彰紀, 福島 直, 今地 政美, 梶原 淳睦, 平川 博仙, 高尾 佳子	
16. 油症曝露による継世代健康影響に関する研究	84
研究分担者 月森 清巳	
研究協力者 加藤 聖子, 諸隈 誠一	
17. 生薬及び漢方方剤スクリーニングの概要	87
研究分担者 内 博史	

18. カネミ油症患者のダイオキシン類異性体ごとの 濃度の変化（半減期）の変化に関する研究……………91	
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	
19. Helicobacter pylori 除菌後の胃癌発生に対する activation-induced cytidine deaminase およびダイオキシンの関与……………99	
研究分担者 江崎 幹宏	
研究協力者 前畠 裕司	
20. ダイオキシン類によるマウス肺障害における surfactant protein の発現に関する検討……………101	
研究分担者 中西 洋一	
研究協力者 濱田 直樹	
21. 2, 3, 3', 4, 4', 5-六塩素化ビフェニル(PCB156)の 動物肝ミクロゾームによる in vitro 代謝……………104	
研究分担者 古賀 信幸	
研究協力者 太田 千穂	
22. 2, 3, 7, 8-Tetrachlorodibenzo- <i>p</i> -dioxin による胎児脳下垂体ホルモンへの影響と その機構解析: aryl hydrocarbon receptor 欠損ラットを用いた検討 ……………109	
研究分担者 山田 英之	
研究協力者 石井 祐次, 武田 知起	
23. 2, 3, 7, 8-Tetrachlorodibenzo- <i>p</i> -dioxin による性未成熟に対するリポ酸と チアミンの保護効果とその機構……………120	
研究分担者 山田 英之	
研究協力者 石井 祐次, 武田 知起	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表……………128	

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

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。2015年度に新たに認定された2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, 293名となった(2016年2月現在)。今年度、臨床・疫学的調査では、油症患者(以下、患者)の現在の症状を把握し、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について検証した。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を行った。桂枝茯苓丸の臨床試験を患者対象に実施した。基礎的研究では、体内に残存するダイオキシン類の生体内動態を把握し、治療法につなげるべく検証を行った。

まず、臨床追跡・疫学的調査では、2015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。歯科や眼科検診では油症に特徴的な所見の有症率について検討した。患者の健康実態調査結果を対照群と比較し、患者の世代別傾向を検証した。血液中PCB/ダイオキシン類濃度の継時的変化について解析した。患者の骨密度・甲状腺機能・免疫機能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。患者における異常感覚/認知機能障害と脳機能的結合変化の関連に関する検討を行った。ダイオキシン類の継世代への影響を明らかにすべく、正常妊娠を対象としてダイオキシン類の胎盤を介する胎児への移行を検証し、胎児におけるダイオキシン類の排泄経路の特徴を明らかにした。患者のダイオキシン類異性体ごとの濃度の変化(半減期)の変化を検証した。以前行ったコレステミドの臨床試験前後の患者血液中ポリ塩化ビフェニール濃度を解析し、コレステミドの影響を検証した。

基礎的研究では、1) Aryl hydrocarbon receptor (AhR)活性化の指標であるベンゾピレン(BaP)誘導性CYP1A1発現に及ぼす生薬および漢方方剤スクリーニング、2) ダイオキシン類によるマウス肺障害におけるsurfactant proteinの発現に関する検討、4) *Helicobacter pylori*除菌後の胃癌発生に対するactivation-induced cytidine deaminaseおよびダイオキシンの関与の研究、5) 2, 3, 3', 4, 4', 5-六塩素化ビフェニル(PCB156)の動物肝ミクロゾームによる*in vitro*代謝、6) AhR欠損ラットを用いて2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD)による胎児脳下垂体ホルモンへの影響とその機構解析、7) TCDDによる性未成熟に対するリポ酸とチアミンの保護効果とその機構、8) 末梢神経伝導速度に対するベンゾピレンの影響の研究を行った。

今年度も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 とダイオキシン類化合物（以下、ダイオキシン類）の混合中毒である油症が発生して 47 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 14 年が経過した。健康実態調査、検診結果を対照群と比較し、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検証する。さらに、継世代への影響を解明すべく、正常妊娠を対象に母児間のダイオキシン類の移行、児の排泄経路について明らかにする。

基礎的研究では、実験動物を用いてダイオキシン類が生体に与える影響を明らかにすると同時に、様々な症状を緩和する薬剤の探索を継続する。

（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. 臨床試験の実施

油症患者の様々な症状を軽減するために新たな漢方方剤の臨床試験を施行する。

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 PCB、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. 九州大学大学院医学研究院附属総合コホートセンターが住民対象に行う環境調査に協力し、一般対照群と油症患者の疾患、症状、血液中ダイオキシン類濃度を比較し、ダイオキシン類の慢性影響を明確にする。

4. 油症の継世代に及ぼす影響に関する検討を行う。

5. PCB やダイオキシン類の体内動態を明らかにする。

6. 基礎的研究では、PCB やダイオキシン類の慢性毒性の解明およびダイオキシン類の毒性を緩和しうる薬剤の探索を行う。

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

今年度の油症研究班の成果を患者団体に公表し、意見、要望を伺った。また、意見を基に次年度の健康実態調査票の改善を行った。

4. 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

平成 27 年度は、福岡県久山町に在住する地域住民 495 人（平均年齢 62 歳）を対象に断面調査を実施し、血中ダイオキシン類濃度測定のための採血と心血管病や悪性疾患、生活習慣病などの有病率調査および様々な疾病マーカー測定を行った。予定サンプル数 500 人に対し 495 人の調査を実施したこと、各調査および検査の欠損値が少ないこと（欠損率 1.4%以下）から、計画していた調査を十分達成できたと考える。今後、血中ダイオキシン類濃度の測定完了後に詳細な解析を進める予定である。

5. 桂枝茯苓丸の効果に関する研究

2015年7月から油症患者を対象に九州大学病院、長崎県五島中央病院の油症外来で桂枝茯苓丸内服による臨床試験を実施した。試験が終了次第、桂枝茯苓丸内服前後に評価したVAS、QOLなどについて解析し、投与前後の血液中酸化ストレスマーカーの変動についても検証する予定である。

6. 油症患者検診結果

2014 年度に実施された油症検診受診者の傾向把握のため、検診票を収集し集計を行った。検診受診者は 703 名で、50 歳以上が全体の 84.8%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74.1%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。

7. 対照群健康実態調査との比較における油症患者の世代別傾向に関する研究

平成 20 年度実施のカネミ油症患者実態調査を油症発生前に出生していた群と発生後に出生した群に区分し、一般成人を対象に実施した対照群調査結果と比較した。油症発生前出生群と発生後出生群における「これまでにかかったことがある」疾患や症状の有症割合を比較すると、前者よりも後者において低下していた。油症発生後出生群で有症割合が高かったのは、眼脂過多、色素沈着、爪の変形、全身倦怠感、手足のしびれ等であった。多数の症状で差が見られることはなかったが、眼脂過多や色素沈着、爪の変形などの特徴的な症状で差があった。

8. 油症患者における眼科的所見

平成 27 年度福岡県の一斉検診における眼科受診者 245 名（患者 201 名・未認定者 44 名）を対象に検討した。自覚症状では眼脂過多を訴える者が多かったが、その程度は軽い者がほとんどであった。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は

明らかではなかった。瞼板腺チーズ様分泌物を 1 名に認めた。全ての検査を施行し、除外項目に該当しなかった 127 名の所見を解析したところ、2014 年に発表されたドライアイ診断基準におけるドライアイ確定例が 65 名 (51.2%)、ドライアイ疑い例が 3 名 (2.4%) であり、68 名 (53.5%) にドライアイおよびその可能性があることが明らかとなった。ドライアイは加齢の影響も考えられるため、油症との関連性についてはさらなる解析が必要である。

その他問診結果の詳細、各種前眼部所見の詳細、マイボーム腺所見および涙液安定性評価項目の詳細については平成 28 年 1 月 8 日現在解析中である。

9. 長崎県油症検診における口腔乾燥に関する研究

油症検診において、口腔乾燥の訴えのある患者について、口腔水分計を用いて口腔乾燥状態を測定した。長崎県地区における油症の認定者と未認定者を対象に、問診において口腔乾燥を訴えた患者について測定を行い分析した。口腔乾燥の訴えは 43 名にみられ、高齢者に多く、性別では女性に多かった。一方測定値に関しては 24.4 から 30.4 とばらつきがみられ、測定値と性別、年齢、認定の有無との間に相関はみられなかった。口腔乾燥感と測定値がほぼ一致しているものは 12 名で、一致率は低かった。

10. 油症検診受診者におけるマイボーム腺欠損の 2 年間の変化

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 PeCDF 濃度に影響されるか検討した結果、油症検診受診者において血中 PeCDF 濃度はマイボーム腺欠損の 2 年間の変化に関与しなかった。

11. 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。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。男性においては、ダイオキシン類濃度と骨密度の間に明らかな関連は認めなかった。

1 2. 油症における甲状腺機能に関する研究

2015 年度福岡県油症一斉検診を受診した 239 例について甲状腺機能検査を行い、血中 PCB 濃度との関連について検討した。同居家族を含む油症患者において未認定患者に比ベトリヨードサイロニンの有意の低下を認めた。血中 PCB 濃度とトリヨードサイロニンの間に有意の負の相関を認め、血中 PCB 高濃度群において低濃度群に比ベトリヨードサイロニンの有意の低下を認めた。PCB のトリヨードサイロニンに対する慢性的影響が示唆された。

1 3. 油症患者血液中の PCDF 類実態調査
油症診定および治療の基礎資料作成のため、油症一斉検診受診者の中で血液中ダイオキシン類検査希望者の血液中ダイオキシン類濃度を測定した。平成 26 年度 (2014 年) の血液中ダイオキシン類濃度測定対象は、未認定者 155 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 249 名であった。平成 26 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 61 pg TEQ/g lipid、2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度の平均は 99 pg/g lipid であった。平成 13 年から 26 年の 14 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 907 名で前年度と比べ 52 名増加し、油症認定患者 2, 277 名 (平成 27 年 2 月現在) の約 39.8% の血液中ダイオキシン類濃度を測定した。内訳は男性 422 名、女性 485

名、平均年齢は 65.6 歳、血液中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度の平均は 120 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 57% の患者は 50 pg/g lipid 未満であった。平成 13, 14 年に同居家族認定者 75 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 29 pg/g lipid で認定患者全体の平均値より低く、一般人に近い値であった。

1 4. 油症患者の血液中ポリ塩化ビフェニール濃度に及ぼすコレステミドの影響に関する研究

コレステミドによるダイオキシン類やポリ塩化ビフェニールの体外排泄促進が、健常人で認められたため、この報告を基に油症患者で臨床試験が行われた。この試験に参加した油症患者の血液中ダイオキシン類濃度をコレステミド投与前と投与後で比較した結果、2, 3, 4, 7, 8-pentachlorodibenzo-furan (pentaCDF) は統計学的に有意に減少したが、その低下率は 1% 程度であった。今回、ポリ塩化ビフェニールの異性体分析を行い、コレステミドの影響を検討した結果、ダイオキシン類の結果と同様にコレステミドによる明確な有効性は確認されなかった。

1 5. カネミ油症患者のダイオキシン類異性体ごとの濃度の変化 (半減期) の変化に関する研究

今回、ダイオキシン類の異性体ごとの濃度の変化率 (半減期) の変化を確認することを目的とした。濃度の変化率 (半減期) の変化は、濃度の対数の二階微分として評価できる。もっとも単純な二階微分を有する二次方程式に近似して、二階微分の係数を評価した。その結果、1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDD は、二階微分は負であった。このことは、濃度は上昇から減少に変化しているか、半減期が短くなっていることを示唆する。

16. 長崎県油症認定患者における末梢血リンパ球分画の検討

長崎県油症検診受診者（認定患者（N=53）、未認定患者（N=14））におけるリンパ球サブセットの割合の変化を解析した。今回、油症認定患者は未認定患者より、CD3, 4, 8 陽性細胞、Treg 細胞の相対割合（%）が低く、一方NK 細胞の相対割合（%）が高値であることを初めて明らかにした。このうち統計上有意なものは、CD3, 8 陽性細胞の低下、NK 細胞の上昇であった。また、血中ダイオキシンと Treg 値の関連について検討を行ったところ、PCQ 値と Treg 細胞数に有意な相関が見られた。ダイオキシンが患者免疫機能へ影響を及ぼしていることが示唆された。

17. 油症認定患者における soluble CD27 の検討

以前の検討にて、制御性 T 細胞（Treg 細胞）より分泌される血清 IL-10 値が健常人と比べ高い傾向にあり、血清 IL-35 値が優位に高値であることを確認した。これらのサイトカインは Treg 細胞を活性化、あるいは維持するサイトカインであり、油症認定患者では Treg 細胞が活性化している可能性がある。今回、Treg 細胞で発現している血清 CD27 について、正常人との比較を行った。その結果、血清中 CD27 値は油症患者で 12023 ± 1154 pg/ml、健常人で 16020 ± 5066 pg/ml であり、2 群間に有意な差はなかった。

18. カネミ油症患者における異常感覚/認知機能障害と脳機能的結合変化の関連に関する研究

安静時機能的 MRI 撮像と、機能的結合差分法によりカネミ油症患者に生じる異常感覚を生じる大脳感覚野の機能異常を検出できる方法が確立された。

19. 油症曝露による継世代健康影響に

関する研究

ヒト胎児期におけるダイオキシン類の経胎盤移行と排泄に関する検討を行った。正常妊娠を対象として、分娩時と産褥期に 9 つの試料を採取し、ダイオキシン類濃度を測定した。その結果、ダイオキシン類の胎盤を介する胎児への移行の特徴は、臍帯血ダイオキシン類濃度は母体血濃度の約 40% であること、TEF 値が高い異性体は胎盤に移行しやすいが、臍帯血への移行は TEF 値とは関係なく PCDDs が PCDFs や Co-PCBs よりも移行しやすいことが分かった。さらに、胎児におけるダイオキシン類の排泄経路としては、胎脂、胎便、羊水中への排泄が認められたが、胎脂には最も高濃度のダイオキシン類が含まれることが明らかとなった。

20. 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) 生薬及び漢方方剤スクリーニングの概要

ヒト表皮細胞、HaCaT 細胞を用いて、aryl hydrocarbon receptor (AhR) 活性化の指標であるベンゾピレン (BaP) 誘導性 CYP1A1 発現に及ぼす生薬の影響を検討した結果、桂皮、及び桂皮を含む漢方方剤に強い AhR 阻害作用があった。

2) ダイオキシン類によるマウス肺障害における surfactant protein の発現に関する検討

ダイオキシン類によって肺障害が引き起こされるメカニズムの解明を目的に、動物実験モデルの作成を目指している。ダイオキシン類をマウスに経気管的に投与すると気道分泌物増加を認めるモデルができつつあり、その肺組織では surfactant protein の発現亢進を認めている。

3) Helicobacter pylori 除菌後の胃癌発生に対する activation-induced cytidine deaminase およびダイオキシン

の関与

胃癌の発生機序において遺伝子編集酵素群の一つである activation-induced cytidine deaminase (AID) 発現が関与することが示されている。胃癌発生の主要な病因としては *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) が挙げられるが、食生活も胃癌発生に関与することは疫学的調査により示されており、ダイオキシンなどの環境ホルモンの関与も示唆される。我々の検討では、*H. pylori* 除菌後も胃癌発生が必ずしも低下しなかったことから、酸化ストレスによる DNA 損傷との関連が示唆される AID の発現を内視鏡治療により切除した胃癌の切除材料を用いて評価を開始した。現在、101 病変 (*H. pylori* 陽性胃癌 84 病変、*H. pylori* 除菌後胃癌 17 病変) の AID 免疫組織化学染色を実施した。今後、症例をさらに追加した上で、AID 発現と組織学的変化との関連について検討していく予定である。

4) 2, 3, 3', 4, 4', 5-六塩素化ビフェニル (PCB156) の動物肝ミクロゾームによる *in vitro* 代謝

PCB156 は、PCB153、PCB180 および PCB138 とともに高蓄積性であり、特に、油症患者の血中では、健常者の 3.9 倍の高濃度で存在することが報告されている。本研究では、PCB156 が代謝されるか否かについて、ラットおよびモルモット肝ミクロゾーム (Ms) を用いて調べた。その結果、両動物の未処理 Ms、PB 前処理 Ms および MC 前処理 Ms のいずれでも、37°C、60 min のインキュベーションでは、代謝物は全く生成されなかった。この結果は、PCB156 がヒト組織中において高濃度で検出されるという事実をよく支持していた。

5) 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) による胎児脳下垂体ホルモンへの影響とその機構解析：aryl hydrocarbon receptor 欠損ラットを用いた検討

これまでに、妊娠ラットへのダイオキシン曝露による性未成熟等の出生児発育障害の一端が、胎児脳下垂体の luteinizing hormone (LH) および growth hormone (GH) の発現低下に起因することを明らかにしている。本年度の研究では、ダイオキシンの毒性発現に重要である AhR の遺伝子欠損ラットを用いて、上記の胎児脳下垂体ホルモンの低下とそれに付随する発育障害に対する AhR の寄与を母体と胎児の遺伝子型の両面から検討した。ヘテロ欠損型の妊娠ラットに TCDD を処理し、同腹に混在する異なる遺伝子型の胎児それぞれについて TCDD の影響を比較した。その結果、野生型胎児においては TCDD により脳下垂体 LH および GH レベルは低下したが、欠損型胎児では影響は認められなかった。さらに、胎児精巣の性ホルモン合成系タンパク質の発現に対する TCDD の影響も AhR 欠損によって消失した。これらの胎児期への影響と合致して、成長後の雄児の交尾行動および雌児のサッカリン嗜好性は TCDD 曝露母体より出生した野生型の児において障害されたが、AhR 欠損児では TCDD による影響は認められなかった。さらに、低体重や低体長も AhR 欠損によって消失した。続いて、母体側の AhR の寄与を検討するため、野生型あるいは欠損型母体に TCDD を処理し影響を比較した。その結果、野生型母体への TCDD 曝露によって生じる雄胎児の GH mRNA 減少は、欠損型母体への同処理では低下傾向に止まった。以上の結果から、1) TCDD は胎児自身の AhR を介して胎児 LH/GH 合成を低下させ、成長後に性未成熟等の発育障害を惹起すること、ならびに 2) 雄胎児の GH 発現抑制には母体の AhR も寄与することが明らかになった。

6) 2, 3, 7, 8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin による性未成熟に対するリポ酸とチアミンの保護効果とその機構

我々は、妊娠ラットへの TCDD 曝露により、胎児脳下垂体の黄体形成ホルモン (LH)

低下を起点とする成長後の性未成熟が惹起することを明らかにしている。更に、TCDD は胎児視床下部において、TCA 回路の必須補酵素である α -lipoic acid (LA) と共に ATP を減少させ、TCDD 曝露母体への LA の補給によって上記の胎児 LH 低下が回復することも見出している。本研究では、エネルギー産生停滞と LH 低下に対する LA の寄与をより明確にするため、他の TCA 回路補酵素である thiamine の保護効果を検証すると共に、LA の効果や減少の機構を解析した。その結果、TCDD 曝露母体への thiamine 補給によっても、胎児の ATP および LH は有意に回復したが、その程度は LA よりも弱かった。すなわち、TCDD による胎児エネルギー産生攪乱と LH 抑制には、LA 低下の寄与が大きいことが確認できた。さらに、ATP 低下と合致して、TCDD は低エネルギー状態で活性化される AMP 活性化プロテインキナーゼ (AMPK) の活性化を亢進し、母体への LA 補給はこれを完全に抑制した。さらに、LH 合成の上位制御因子であるゴナドトロピン放出ホルモン (GnRH) の受容体の発現低下も LA 補給によって改善した。AMPK は脳下垂体における LH 合成を抑制することから、TCDD はエネルギー減少を通じた AMPK 活性化に基づいて GnRH 受容体については LH 合成を低下させ、LA はこれに拮抗する可能性が考えられた。LA 減少の機構解析のため、胎児視床下部における LA 合成系酵素の発現変動を解析した結果、いずれの mRNA 発現量にも変化は観察されなかった。従って、TCDD は LA の合成に関わる酵素の発現変動以外の作用を通して LA を減少させ、児の障害を惹起する可能性が示唆された。

7) 末梢神経伝導速度に対するベンゾピレンの影響

ベンゾピレンの末梢神経伝導速に対する作用を検討するため、後根神経節細胞から細胞内記録を行い、後根電気刺激によって誘発された活動電位を指標にして各神経

線維の伝導速度を調べた。その結果 AB 線維の伝導速度が選択的に緩徐化されている事を見いだした。この結果はダイオキシンの作用と同様であった。

2 1. 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

福岡県久山町に在住する地域住民を対象に断面調査を実施し、血中ダイオキシソノ類濃度測定のための採血と心血管病や悪性疾患、生活習慣病などの有病率調査および様々な疾病マーカー測定を行った。福岡県と長崎県患者 52 名を対象に桂枝茯苓丸の臨床試験を実施した。平成 20 年度実施の油症患者実態調査を油症発生前出生群と発生後出生群に区分し、一般成人を対象に実施した調査結果と比較したところ、これまでにかかったことがある疾患や症状の有症割合は前者よりも後者において低下していた。油症発生後出生群で有病割合が高かった項目のうち、眼脂過多や色素沈着、爪の変形などの特徴的な症状で差があった。

油症検診では、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。福岡県油症検診の眼科検診では軽度な眼脂過多の患者が多く、半数以上にドライアイおよびその可能性があった。長崎県油症検診の眼科検診では血中 PeCDF 濃度はマイボーム腺欠損の 2 年間の変化には関与していなかった。長崎県油症検診において口腔乾燥の訴えのある患者について、口腔水分計を用いて口腔乾燥状態を測定したところ、測定値と性別、年齢、認定の有無との間に相関はなく、口腔乾燥感と測定値の一致率も低かった。居住地および body mass index で調整した場合、女性患者におい

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。血中 PCB 濃度と甲状腺ホルモン、トリヨードサイロニンとの間に有意の負の相関を認め、血中 PCB 高濃度群において低濃度群に比べてトリヨードサイロニンの有意の低下を認めた。平成 26 年度に血液中ダイオキシン類濃度を測定した患者の平均総 TEQ

(WHO2005) は 61 pg TEQ/g lipid、2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度の平均は 99 pg/g lipid であった。以前行ったコレステミドの臨床試験前後における血液中ポリ塩化ビフェニールの異性体分析を行ったところ、コレステミドによる明確な有効性は確認されなかった。ダイオキシン類の異性体ごとの濃度の変化率(半減期)の変化を最も単純な二階微分を有する二次方程式に近似して、二階微分の係数を評価した結果、1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDD の二階微分は負であり、濃度は上昇から減少に変化しているか、半減期が短くなっていることが示唆された。長崎県油症検診を受診した患者、未認定患者における末梢血リンパ球サブセットの割合の変化を解析したところ、油症患者は未認定患者より CD3、4、8 陽性細胞、Treg 細胞の相対割合は低く、NK 細胞の相対割合は高値だった。また、血液中 PCQ 濃度と Treg 細胞数に有意な相関が見られた。しかし、Treg 細胞で発現している血清 CD27 は油症患者と健常人との間で有意な差はなかった。ダイオキシン類の胎盤を介した母児間移行について正常妊娠を対象に解析した結果、臍帯血ダイオキシン類濃度は母体血濃度の約 40% で、TEF 値が高い異性体は胎盤に移行しやすいが、臍帯血への移行は TEF 値とは関係なく PCDDs が PCDFs や Co-PCBs よりも移行しやすいことが分かった。さらに、胎児におけるダイオキシン類の排泄経路としては、胎脂に最も高濃度のダイオキシン類が含まれていた。

基礎的研究では、ヒト表皮細胞を用いて、AhR 活性化の指標であるベンゾピレン(BaP)誘導性 CYP1A1 発現に及ぼす生薬の影響を

検討した結果、桂皮、及び桂皮を含む漢方方剤に強い AhR 阻害作用があった。ダイオキシン類をマウスに経気管的に投与した動物モデルの肺組織では surfactant protein の発現が亢進していた。胃癌の発生機序に関与し、酸化ストレスによる DNA 損傷との関連も示唆されている遺伝子編集酵素群の一つ、activation-induced cytidinedeaminase (AID) 発現を内視鏡治療により切除した胃癌の切除材料を用いて検証を開始した。油症患者の血中では健常者の 3.9 倍の高濃度で存在する PCB156 の代謝をラットおよびモルモット肝ミクロゾームを用いて調べた結果、代謝物は全く生成されなかった。AhR 遺伝子欠損ラットを用いて、妊娠ラットのダイオキシン類暴露による胎児脳下垂体ホルモンの低下とそれに付随する発育障害に対する AhR の寄与を母体と胎児の遺伝子型の両面から検討した結果、1) TCDD は胎児自身の AhR を介して胎児 LH/GH 合成を低下させ、成長後に性未成熟等の発育障害を惹起すること、ならびに 2) 雄胎児の GH 発現抑制には母体の AhR も寄与することが明らかになった。これまでに、TCDD は胎児視床下部において、TCA 回路の必須補酵素である α -lipoic acid (LA) と共に ATP を減少させ、TCDD 曝露母体に LA を補給すると胎児 LH 低下が回復することも見出しているが、今年度は、TCDD は LA の合成に関わる酵素の発現変動以外の作用を通して LA を減少させ、児の障害を惹起する可能性が示唆された。ベンゾピレンを経口投与したラットでは後根神経節の AB 線維の伝導速度が選択的に緩徐化されていた。

このように、継時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・評価し、基礎的研究でダイオキシンが生体に及ぼす影響・作用機序を研究している。将来的に、今なお不明である短期、もしくは長期ダイオキシン類暴露が生体に与える影響の解明、新しい治療薬の発見・開発につなげたい。

E. 健康危険情報
なし。

分担研究報告書

油症検診データを用いた基礎的研究

研究分担者	香 月 進	福岡県保健環境研究所	所長
研究協力者	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 俊 二	福岡県保健環境研究所	企画情報管理課 専門研究員
	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
	梶 原 淳 睦	福岡県保健環境研究所	保健科学部長

研究要旨 2014 年度に実施された油症検診受診者の傾向把握のため、検診票を収集し集計を行った。検診受診者は 703 名で、50 歳以上が全体の 84.8%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 74.1%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。

A. 研究目的

油症は発生から 40 年以上経過しているが、患者の健康管理や改善のため、また、健康への影響を明らかにするため、現在でも継続して検診が実施されている。この検診の情報収集及び管理を行い、検診受診者の傾向を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

全国 11 追跡調査班（関東以北、千葉県、愛知県、大阪府、島根県、広島県、山口県、高知県、福岡県、長崎県、鹿児島県）において、全国油症一斉検診（以下、油症検診）が行われている。また、九州大学病院、長崎大学病院、長崎県五島中央病院の 3 施設に油症外来が設置され、随時検診が行われている。2014 年度は、7 月から翌 1 月の間に全国各地及び油症外来で検診が実施された。

油症検診では、1985 年に作成された統一の検診票を用いており、内科、小児科、皮膚科、眼科、歯科及び検査票がある。これら検

診票を追跡調査班の協力を得て、収集、電子データ化し、項目別に集計した。

（倫理面への配慮）

本研究は「福岡県保健環境研究所疫学研究倫理審査委員会要綱」に基づき、審査を受け承認されたものである（受付番号第 27-12 号平成 27 年 10 月 1 日承認）。

C. 研究結果及び考察

受診者の内訳を表 1 に示す。2013 年度は、703 名が受診し（油症外来での受診者は含まない）、認定者は 552 名（78.5%）、未認定者は 151 名（21.5%）であった。この内、男性は 330 名（46.9%）であり、認定者は 264 名（認定者の内訳 47.8%）であった。一方、女性は 373 名（53.1%）であり、認定者は 288 名（認定者の内訳 52.2%）であった。

年齢階級別では、60～69 歳が一番多く、次いで、70～79 歳、50～59 歳の順であり、50 歳以上は全体の 84.8%を占めていた。

表 2 及び 3 に内科検診の集計結果を示す。

自覚症状については、+、++を所見有、他覚所見では、正常、純（心音）、-以外を所見有とし、全体に占める所見有の割合を有所見率として集計した。自覚症状は、全身倦怠感（74.1%）、関節痛（69.2%）、しびれ感（66.3%）で、7割近くの受診者が訴えていた。

他覚所見では、肝・胆・脾エコー（65.8%）、心電図（36.3%）、胸部レ線（27.3%）が高かった。

表 4 に皮膚科検診の集計結果を示す。皮膚科所見は、問診項目においては、有を、他覚所見においては、+、++、+++を所見有とし、黒色面皰、ざ瘡様皮疹、癬痕化、色素沈着の項目については、いずれかの部位に所見が認められれば、所見有として集計を行った。問診項目では、かつてのざ瘡様皮疹は 45.8%が訴えており、次いで、かつての色素沈着が 28.4%であり、この 2 項目の訴えが比較的多かった。他覚所見は、黒色面皰の有所見率が最も高く（12.6%）、その他の項目の有所見率は 1 割未満であった。

表 5 に眼科検診の集計結果を示す。+、++、+++を所見有とすると、主訴である眼脂過多の訴えは 16.8%で、他覚所見の中で最も有所見率の高い、瞼板腺嚢胞形成が 3.4%、その他の項目は 1.6%以下であり、症状を示す人の割合は少なかった。

表 6 に歯科検診の集計結果を示す。主訴、口腔所見は、有を、色素沈着所見は、+、++、+++を所見有りとし、色素沈着所見は、上歯肉、下歯肉を歯肉、右頬粘膜と左頬粘膜を頬粘膜、上口唇粘膜と下口唇粘膜を口唇粘膜として集計した。主訴は 25.7%で、口腔所見は、辺縁性歯周炎（39.0%）、歯肉炎（22.5%）が高く、それら以外の項目は、1 割未満であった。色素沈着の有所見率は、歯

肉の色素沈着（22.1%）が高く、それ以外は、1 割未満であった。

E. 結論

2014 年度の油症検診受診者は 703 名で、50 歳以上が全体の 84.8%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（74.1%）であった。他覚所見では、肝・胆・脾エコーの有所見率（65.8%）が最も高かった。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1 2014 年度検診受診者内訳

受診者区分及び 年齢	計		男性		女性	
	n	%	n	%	n	%
総数	703	100.0	330	100.0	373	100.0
0 - 9 歳	0	0.0	0	0.0	0	0.0
10 - 19 歳	9	1.3	6	1.8	3	0.8
20 - 29 歳	8	1.1	4	1.2	4	1.1
30 - 39 歳	17	2.4	6	1.8	11	2.9
40 - 49 歳	73	10.4	39	11.8	34	9.1
50 - 59 歳	142	20.2	61	18.5	81	21.7
60 - 69 歳	188	26.7	88	26.7	100	26.8
70 - 79 歳	169	24.0	75	22.7	94	25.2
80 - 89 歳	89	12.7	44	13.3	45	12.1
90 歳以上	8	1.1	7	2.1	1	0.3
認定	552	100.0	264	100.0	288	100.0
0 - 9 歳	0	0.0	0	0.0	0	0.0
10 - 19 歳	0	0.0	0	0.0	0	0.0
20 - 29 歳	0	0.0	0	0.0	0	0.0
30 - 39 歳	1	0.2	1	0.4	0	0.0
40 - 49 歳	50	9.1	27	10.2	23	8.0
50 - 59 歳	126	22.8	56	21.2	70	24.3
60 - 69 歳	154	27.9	72	27.3	82	28.5
70 - 79 歳	135	24.5	62	23.5	73	25.3
80 - 89 歳	79	14.3	40	15.2	39	13.5
90 歳以上	7	1.3	6	2.3	1	0.3
未認定	151	100.0	66	100.0	85	100.0
0 - 9 歳	0	0.0	0	0.0	0	0.0
10 - 19 歳	9	6.0	6	9.1	3	3.5
20 - 29 歳	8	5.3	4	6.1	4	4.7
30 - 39 歳	16	10.6	5	7.6	11	12.9
40 - 49 歳	23	15.2	12	18.2	11	12.9
50 - 59 歳	16	10.6	5	7.6	11	12.9
60 - 69 歳	34	22.5	16	24.2	18	21.2
70 - 79 歳	34	22.5	13	19.7	21	24.7
80 - 89 歳	10	6.6	4	6.1	6	7.1
90 歳以上	1	0.7	1	1.5	0	0.0