

分担研究報告書

油症認定患者における soluble CD27 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 富村沙織 長崎大学病院皮膚科・アレルギー科 講師

研究要旨 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。

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、現在でも癩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¹⁾。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。

以前の検討で油症患者血清サイトカインの検討を行い、IL-33 や IL-35 といったサイトカインが長崎地区油症認定患者で有意に上昇していることを見出した²⁾。これらのサイトカインは制御性 T 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

患者では制御性 T 細胞が活性化している可能性がある。CD27 は制御性 T 細胞で発現しており、CD70 とともに胸腺における制御性 T 細胞の positive selection に関与している。別の報告では TCDD 曝露下での soluble CD27 の検討がなされており³⁾、油症患者でも sCD27 が変動している可能性がある。以上から、今回我々は血清中の sCD27 を測定し、正常人との比較検討を行った。

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 27 名および年齢を合わせた健常人 27 名を対象とした。検診時に採血を行い凍結保存し sCD27 測定用サンプルとした

sCD27 の測定; ヒト CD27/TNFRSF7 ELISA キット (R&D 社製) を用いてサンプル血清中の sCD27 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 sCD27 値との相関を検討した。

統計的処理:測定した sCD27 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 ± 1.21 ppb、PCQ 0.39 ± 0.43 ppb、PCDF 277.6 ± 150.6 pg/g lipids であった。油症患者血清を用いて、sCD27 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 ± 6.36 歳および 71.4 ± 6.28 歳で有意差はなかった。血清中 sCD27 値はそれぞれ油症患者で 12023 ± 1154 pg/ml、健常人で 16020 ± 5066 pg/ml であり、2 群間に有意な差は見られなかった ($p=0.453$) (図 1)。つづいて、油症認定患者血清中の sCD27 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

CD27 は、腫瘍壊死因子レセプター遺伝子ファミリーに属し、末梢 T 細胞、活性化 B 細胞、形質細胞の一部、NK 細胞に発現している。CD27 は制御性 T 細胞でも発現しており、CD70 とともに胸腺における制御性 T 細胞の positive selection に深く関わっている。さらに、sCD27 は Hodgkin lymphoma を代表とするリンパ腫のマーカーと成り得る可能性が報告されている⁴⁾。別の報告では TCDD 曝露下での sCD27 の検討がなされており、油症患者でも sCD27 が変動している可能性がある。だが、今回の検討では、油症認定患者と健常人の血清中 sCD27 値は有意

差を認めなかった。本年度、我々は油症認定患者及び健常人について、末梢血の制御性 T 細胞数についても検討を行ったところ、両者に有意な差は認めなかった。この結果は、制御性 T 細胞に発現している血清中 sCD27 値が両者で有意差がないという検討結果に合致するものである。しかし、以前の検討において、IL-35 や IL-10 といった制御性 T 細胞関連サイトカインが有意に上昇もしくは高い傾向を示しており、制御性 T 細胞の数自体には変化がなくとも、その活性において油症認定患者と健常人では差がある可能性は否定できない。

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油症患者におけるサイトカイン動態等の解明を行い、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はこの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, 86(1): 2-11, 2001.
2. 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 TNF alpha levels more than 40 years after

- accidental polychlorinated biphenyl poisoning. *J Immunotoxicol*, 11(3): 246-249, 2014.
3. Saberi Hosnijeh F, Portengen L, Bueno-de-Mesquita HB, Heederik D, Vermeulen R.: Circulating soluble CD27 and CD30 in workers exposed to 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 22(12): 2420-2424, 2013.
 4. Dong HY, Shahafaei A, Dorfman DM: CD148 and CD27 are expressed in B cell lymphomas derived from oth memory and naïve B cells. *Leuk Lymphoma*, 43(9): 1855-1858, 2002.

F . 研究発表

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sCD27値の比較

