

分担研究報告書

油症認定患者における soluble CD26/DPP-4 の検討

研究分担者 平成28年4月～11月
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
研究分担者 平成28年11月～平成29年3月
竹中 基 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学 准教授
研究協力者 富村 沙織 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 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、現在でも瘡瘍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。

以前行った油症患者血清サイトカインの検討において、IL-33 や IL-35 等が長崎地区油症認定患者で有意に上昇していた²⁾。これらは制御性 T 細胞

の活性化等に関与しており、油症認定患者では T 細胞系の免疫が活性化している可能性が示唆されている。CD26/DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) は CD4 陽性 T 細胞で発現しており、強力な血管内皮細胞間遊走能を有し、関節リウマチなどの自己免疫性疾患や移植片対宿主病などの免疫異常症に関与し、病変部位に集積する事が知られている。油症患者でも soluble CD26/DPP-4 が変動しているかどうかを解析する事は油症患者の諸症状の原因解明に役立つと考える。今回我々は血清中の soluble CD26/DPP-4 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 31 名および年齢を合わせた健常人 31 名を対象とした。検診時に採血を行い凍結保存し

sCD26/DPP-4 測定用サンプルとした sCD27/DPP-4 の測定；ヒト DPP4/CD26 アッセイキット(IBL 社製)を用いてサンプル血清中の sCD26/DPP-4 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 sCD26/DPP-4 値との相関を検討した。

統計的処理：測定した sCD26/DPP-4 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)

本研究は人を対象とする「医学系研究に関する倫理指針」に則り、長崎大学病院臨床研究倫理委員会の承認を得て行った。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、soluble CD26/DPP-4 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 soluble CD26/DPP-4 値はそれぞれ油症患者で 992.8 ± 56.66 ng/ml、健常人で 800.7 ± 58.40 ng/ml であり、2 群間に有意な差を認められた ($p=0.0215$)(図 1)。つづいて、油症認定患者血清中の sCD27/DPP-4 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

CD26/DPP-4 は、分子量 110kDa の

766 このアミノ酸からなるセリンプロテアーゼの一種で、腎臓、血管内皮、肝臓、腸管臓器などの上皮細胞及びメラノサイト、活性化 T リンパ球、B リンパ球、マクロファージなど全身の様々な細胞に分布している。その生物学的機能は多彩で、1) 受容体機能、2) 共刺激蛋白作用、3) 接着分子機能、4) アポトーシス誘発機能などが知られている。また、CD26/DPP-4 は活性化 T リンパ球のうち、特に CD4 陽性 T 細胞で発現しており、更に CD4 陽性 T 細胞の中では Th1 細胞や Th2 細胞よりも Th17 細胞により多く発現していることが知られている³⁾。今回測定した soluble CD26/DPP-4 は、膜蛋白として存在している CD26/DPP-4 の N 末端から 39 番目のセリンで切断された可溶型として存在し、膜型と同様の酵素活性を発揮すると考えられている。しかし、前述のように多くの臓器に発現していることから、soluble CD26/DPP-4 値が高いからといって、上記の CD4 陽性細胞の活性を直接反映していると言えるわけではない。TCDD 暴露後、CD26 陽性細胞が減少したとする報告もあり⁴⁾、今回油症患者と健常人との間にわずかに有意差を認められたが、以前より検討を行っている油症患者では T 細胞免疫系が活性化しているのではないかという推測を必ずしも裏付けるものではないが、否定もできないと考える。

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。今回の検討では、CD26/DPP-4 値との関連が示唆されている糖尿病、肥満、うつ状態などとの相関についての検討は行っていないが、今後更なる検討を行い、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* 2001, 86(1):2-11.
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* 2014, 11(3): 246-249.

3. Bengsch B, Seigel B, Flecken T, Wolanski J et al.: Human Th17 cells express high levels of enzymatically active dipeptidylpeptidase (CD26). *J Immunol*, 2012, 188(11): 5438-5477.
4. Halperin W, Vogt R, Sweeney MH, Shopp G, Fingerhut M, Petersen M: Immunological markers among workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Occup Environ Med*, 1998, 55(11): 742-9.

F. 研究発表

なし

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sCD26/DPP-4値の比較

