

## 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

【背景】油症は PCB 類、ダイオキシン・ダイオキシン類似化合物（以下、ダイオキシン類）を経口摂取したことにより生じた稀有な事例である。これらの化合物が生体に及ぼす影響については明らかになっていない。

【研究の目的】ダイオキシン類が生体に及ぼす慢性影響を把握し、油症患者に残存する症状を緩和する方法を開発することにある。

#### 【研究結果の概要】

##### （１）臨床的追跡研究

油症検診における、患者の臨床所見の推移、油症特有な症状の有無や、血液中ダイオキシン類濃度の経時的推移について検証した。多くの患者の症状は軽快しているものの、加齢に伴う影響がみられた。また、ダイオキシン類濃度は緩徐ながら減少した。また、油症患者では末梢血 CD8 陽性細胞の数が減少しており、神経系発達の調節に関わるセマフォリン 3A は有意に高値であるなど、免疫機能に影響がみられた。

##### （２）油症患者の支援と治療研究の推進

現在血液中ダイオキシン類濃度測定に使用している高分解能ガスクロマトグラフ質量分析計、SCLV の代替システムにおいても同様の精度、再現性が確認された。多くの患者が訴える神経症状を客観的に評価すべく安静時機能的 MRI の解析法を確立することができた。平成 27 年度に実施した桂枝茯苓丸臨床試験の結果の解析により、内服後に血清一酸化窒素濃度の増加がみられた。

##### （３）疫学的・基礎的研究

<疫学的研究>平成 27 年度に地域住民を対象にした断面調査を行い、血液中ダイオキシン類濃度と疾患の有病率および各疾患バイオマーカー値との関係を検証している。血液中ダイオキシン類各異性体の濃度変化と症状の変化の相関について解析し、いくつかの項目において弱い相関がみられた。継世代への影響については、油症 2 世の卵巣の予備能に影響を及んでいることが初めて明らかになった。

<基礎的研究>ダイオキシン類の生体内動態、毒性、次世代への影響、治療薬の探索を行った。ベンゾピレン投与による油症肺傷害モデルマウスを作成した。今年度は、肺サーファクタント蛋白（SP-D）遺伝子欠損マウスを用いて検証し、SP-D がベンゾピレンに対して肺保護作用を有することが分かった。ベンゾピレン投与ラットを用いて、油症特有の神経障害の機序について行っている。ベンゾピレン投与は触・圧覚を伝える A 線維の髄鞘に影響を及ぼし、活動電位の伝導速度を低下させることで感覚の鈍麻等を引き起こした可能性が示唆された。生体内における PCB 異性体の代謝を検証している。代謝されにくいとされる 2,4,6-三塩素置換ベンゼンを有する PCB 異性体、PCB1188 は生体内で代謝されやすいことが明らかになった。強い毒性を持つ 2,3,7,8-tetrafluorodibenzo-*p*-dioxin（TCDD）の妊娠期曝露による胎児、出生児への影響を検証している。今年度は出生児脳の双極性 GnRH ニューロンが選択的に減少していることを見出した。TCDD に拮抗する作用を有する薬剤の開発を行っている。その候補、2,3,7,8-tetrafluorodibenzo-*p*-dioxin（TFDD）を実験動物母体に投与し、胎児の下垂体ホルモン分泌障害の変動を検証したが、TFDD 1 日 1 回投与では明らかな効果はみられなかった。油症の治療につながる生薬を探索している。今年度は紫蘇の成

分、ペリルアルデヒドがダイオキシン類の毒性に拮抗する作用を有することが示された。

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、次年度の実態調査票の改正点の検討を行った。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を発行している。論文化した研究成果についてはホームページに日本語、英語で掲載している。

## A．研究目的

PCB とダイオキシンおよびダイオキシン類似化合物（以下、ダイオキシン類）の混合中毒である油症が発生して50年が経過した。ダイオキシン類は人類への影響が懸念される、環境汚染物資でもある。患者生体内に長期間残存するダイオキシン類がどのような影響を及ぼしているかについては明らかでない。油症研究の目的は、ダイオキシン類が生体に及ぼす慢性影響を把握し、患者に残存する症状を緩和する方法を開発することにある。

（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

### 1. 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・相談支援員制度

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. 死因・次世代調査

ダイオキシンの生体への影響、継世代への影響を検証する。

6. 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。

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。

10. 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、あるいは書面で公表し、油症対策委員会で患者代表者に説明を行う。

### 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

ダイオキシン類の生体内動態を把握するために、血中濃度分析を行う。患者の症状、検査結果にいかにかかり与しているかについても分析、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一般住民対象に行う環境調査に協力し、一般対照群と患者の疾患、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．基礎的研究を行い、PCB やダイオキシン類の慢性毒性の機序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・相談支援員制度

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、様々な相談を受けるために、2002年に患者の集中する福岡県、長崎県、広島県で油症相談員事業を開始した。これ以外の自治体に居住する患者の要望に応えるべく、2016年に相談支援員制度を施行した。定期的に研修会を開催し、情報共有にも努めている。

### 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](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](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](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。

<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．油症患者検診結果

2016年度に実施した油症検診の結果を解析した。検診受診者は653名で、50歳以上が全体の88.4%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69.8%であった。他覚所見では、肝・胆・脾エコーの有所見率が68.4%と最も高かった。

### 5．油症の患者における眼科的所見

平成29年度福岡県検診を受診した239名を対象に、眼科的所見を検証した。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。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と瞼板腺チーズ様分泌物を認めるものも少数見られた。

6. 油症検診受診者における黄斑疾患  
加齢黄斑変性は酸化ストレス等が原因になることが知られており、油症患者における黄斑疾患の進行について調査した。2016年度長崎県検診眼科部門を受診し、黄斑形態の評価が可能で、血中 PeCDF 濃度を測定された患者、さらに 2017 年度も続けて受診された 143 名（男性 72 名、女性 71 名）を対象に、黄斑疾患の進行について調査した。昨年度黄斑疾患のなく、新たに黄斑疾患を生じた患者はいなかった。また、昨年度加齢黄斑変性等の黄斑疾患を有していた患者で黄斑疾患が進行した症例はいなかった。今回の調査で油症患者において黄斑疾患が進行しやすいという結果は得られなかった。

#### 7. 油症患者における口腔細菌数に関する検討

油症患者の高齢化に従い、今後、歯性感染症や誤嚥性肺炎の発症が増加することが予想される。これらの感染症には口腔内細菌叢が関与している。そこで今年度は、長崎県検診において細菌数計測器を用いて口腔細菌数を調べた。その結果、細菌数は  $5.21 \times 10^5$  から  $6.23 \times 10^7$  とばらつきはみられが、認定の有無による有意な差はみられなかった。

#### 8. 油症患者における運動機能評価

今年度は、2016 年度福岡県検診における運動機能の評価を解析した。ロコチェック質問票を用いた問診、ファンクショナルリーチテスト、4 m 歩行に要する時間を計測した。その結果、51% の受診者にロコモティブシンドロームの合併が疑われた。ロコチェック該当数、ファンクショナルリーチおよび 4 m 歩行時間とダイオキシン類濃度との間には、明らかな関連を認めなかった。

#### 9. 油症における末梢血リンパ球亜集団に関する研究

2017 年度福岡県検診を受診した 239 名において末梢血リンパ球亜集団を測定し、血中 PCB 濃度との関連について検討した。同居家族を含む患者では対照者に比較し CD8 陽性細胞の有意の低下を認め、油症における CD8 陽性細胞に対する慢性的影響が示唆された。CD4 陽性細胞は対照者に比較し患者に高い傾向を認めたが、差をみなかった。血中 PCB 濃度と CD4 陽性細胞および CD8 陽性細胞の間に相関をみなかった。また、CD4 陽性細胞および CD8 陽性細胞は血中 PCB 濃度 1.5 ppb 未満の PCB 低濃度群と血中 PCB 濃度 1.5 ppb 以上の PCB 高濃度群の間に差をみなかった。

#### 10. 長崎県油症認定患者におけるセマフォリン 3A (Sema3A) の検討

今年度は、神経軸索ガイダンスなど生体内で様々な情報伝達を担うタンパク質であるセマフォリンのうち、脊椎動物の表皮神経系発達の調節に関わるセマフォリン 3A (Sema3A) について解析し、認定患者 (30 名) と健常人 (30 名) で比較、検討した。その結果、患者では有意に高値であった ( $p=0.00357$ )。この値と PCQ 濃度との間に有意な相関を認めた。Sema3A は神経系への影響のみならず、免疫調節機構への関与も報告されており、油症患者に何らかの影響を及ぼしていることが示唆された。

#### 11. 油症認定患者における血清 Ah 受容体転写活性の検討

糖尿病性神経症を有する患者において、血清 aryl hydrocarbon 受容体 (AHR) 転写活性が上昇しているという報告がある。油症患者では足趾のしびれを有することがある。そこで、油症患者血清中の AHR 転写活性を測定し、健常人との比較検討を行う予定であったが、実験手技の

問題もあり、測定不能であった。

1 2 . 油症患者血液中の PCDF 類実態調査  
平成 28 年度、血液中ダイオキシン類検査を実施した患者の平均総 TEQ (WHO2005) は 44 pg TEQ/g lipid、2,3,4,7,8-PeCDF 濃度の平均値は 49 pg/g lipid だった。平成 13~28 年の間に 1,023 名の認定患者がダイオキシン類濃度を測定され、これは認定患者総数 2,295 名(平成 28 年 12 月 31 日現在)の約 45%に相当した。その血液中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度の平均は 110 pg/g lipid (2.8 - 1,800)で、約 60%の患者は 50 pg/g lipid 未満だった。平成 25~28 年に受診した同居家族認定者 139 名の血液中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度は平均 28 pg/g lipid だった。

### 1 3 . 平成 16 および平成 26 年度に測定した油症患者血液中ダイオキシン類濃度の比較

平成 16 および平成 26 年の両年度に検診を受診した 118 名の血液中ダイオキシン類濃度の比較を行い、各異性体の濃度推移を調べた。ダイオキシン類では平成 26 年度の PCDFs 濃度は平成 16 年度のそれと比較して約 10%低かった。2,3,4,7,8-pentaCDF、1,2,3,4,7,8-hexaCDF、1,2,3,6,7,8-hexaCDF 濃度は、それぞれ 10、30、20%程度減少していた。女性の方が高い濃度を示したが、10 年間の濃度推移に関しては、男女間での相違は観察されなかった。

### 1 4 . Deans Switch 型 SiIFlow を用いた血中ダイオキシン類測定におけるソルベントカット大量注入法の開発

高分解能ガスクロマトグラフ質量分析計に SCLV の代替システムとして Deans Switch 型 SiIFlow を装着し、従来と同等の血液中ダイオキシン類の高感度測定が可能か検討した。その結果、血液中のダイオキシン類測定において Deans Switch 型 SiIFlow は、SCLV と同様の機構で正確

に作動することが確認され、標準物質及びコントロール試料の繰り返し測定では再現性の良い定量値が得られた。SiIFlow は従来法と比べてデッドボリウムが非常に小さく、かつコンタミネーションの影響も少ないという利点がある。装置の取り扱いも容易であり、SCLV の代替として有用であることが示された。

### 1 5 . 安静時機能的 MRI 新規解析手法による脳機能的結合変化の解明に関する研究

油症患者では四肢異常感覚を多く認めるが、現在では自覚的異常感覚を有する症例は減少している。症状が軽減している患者では、大脳皮質感覚野の神経結合変化により自覚的異常感覚が減少している可能性がある。このような機能的結合変化を検出するため、安静時機能的 MRI 新規解析法を確立した。

### 1 6 . 桂枝茯苓丸の効果に関する研究

2015年度に九州大学病院、長崎県五島中央病院で行った桂枝茯苓丸臨床試験の解析を継続して行った。内服前後に血液を採取し、酸化ストレス、抗酸化ストレスマーカー、一酸化炭素(NO)濃度を測定したところ、血清NO濃度は有意に増加しており、末梢循環改善を反映する結果を考えられた。

### 1 7 . 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 年度に実施した地域一般住民を対象にした断面調査の結果を基に、血中ダイオキシン類濃度と疾患の有病率および各疾患バイオマーカー値との関係を検討した。その結果、血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度の上昇に伴い、肝・胆道系機能マーカーの平均値は有意に上昇していたが、いずれも基準値の範囲内であった。

## 18 . カネミ油症患者におけるダイオキシン類異性体の濃度変化と症状の変化の 関係に関する研究

ダイオキシン類の個々の異性体が患者のどのような症状を引き起こしているかを判別するために、ダイオキシン類各異性体の濃度の変化と症状の変化の相関係数を求めた。その結果、男性では1,2,3,7,8-PeCDF と赤血球数の変化、女性では Total PCDD と総ビリルビンの変化との間に相関係数 0.6 以下の弱い相関がみられた

## 19 . 油症曝露による継世代健康影響に 関する研究

今年度は油症発生後に患者より出生した児（油症2世）の卵巣機能と油症曝露状況との関連について検討した。対象は油症2世33名で、卵巣予備能の指標とし血液中抗ミュラー管ホルモン（AMH）濃度を測定し、健常女性から得られた年齢別平均の血中 AMH 濃度に対する標準偏差値（z-score）を求めた。さらに、油症曝露状況との関連について単回帰分析を用いて解析した。その結果、油症2世の血中 AMH 濃度（z-score）の中央値（範囲）は、-0.88（-2.13-5.56）であった。油症2世の血中 AMH 濃度（z-score）と油症曝露状況との関連を解析したところ、1）油症発生から出生までの期間と正の相関を示すこと、2）油症2世の血中 PCDF 濃度と有意な相関はないが、母親の血中 PCDF 濃度と有意な負の相関を示すこと、3）油症発生から出生までの期間の影響を取り除いた出生時の母親推定血中 PCDF 濃度においても有意な負の相関を示すことが分かった。以上より、胎児期における油症曝露が油症2世の卵巣の予備能に影響を及ぼすことが示唆された。

## 20 . 油症発症機構の解明と治療法開発 に向けての基礎的研究

### 1）ダイオキシン類によるマウス肺傷害 モデルにおける SP-D の役割

これまでの研究において、ベンゾピレンをマウスに経気管的に投与し、気道分泌物増加を認める油症肺障害モデルマウス完成した。今年度は、肺サーファクタント蛋白(SP-D)の役割を解明すべく、SP-D 遺伝子欠損マウスにベンゾピレンを経気道的に投与し、検証した。その結果、SP-D 遺伝子欠損マウスの細気管支領域で PAS 陽性細胞が著明に増加しており、気道傷害は野生型マウスに比して増悪していた。以上より、ベンゾピレン誘発性の肺傷害に対して SP-D の保護的役割が考察された。

### 2）ベンゾピレンの投与がラットに及ぼす影響に対する行動学的、電気生理学的、分子生物学的検討

ベンゾピレンがラットの求心性末梢神経と行動変化に及ぼす影響について、行動学的手法、電気生理学的手法、分子生物学的手法を用いて正常ラットと比較検討した。その結果、VON FREY 式刺激装置を用いた感覚変化の検討では、ベンゾピレン投与群で時間経過とともに多少の閾値上昇による逃避反応の遅延が見られた。行動実験終了後、ラットの後根神経節標本を作製し、活動電位の伝導速度を比較した結果では、ベンゾピレン投与ラットの後根神経節の A 線維で伝導速度の低下がみられた。また、myelin basic protein (MBP)の検討では正常ラット群に対し、ベンゾピレン投与群で若干の MBP の低下が見られたが有意差はなかった。これらの結果から、ベンゾピレン投与は触・圧覚を伝える A 線維の髄鞘に影響を及ぼし、活動電位の伝導速度を低下させることで感覚の鈍麻等を引き起こした可能性が示唆された。

### 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。AID は酸化ストレスのマーカーとも考えられることから、早期胃癌における AID 発現と早期胃癌の臨床病理学的特徴との関連について検討した。その結果、AID 高発現群において粘膜下層浸潤癌が有意に多かったが、腫瘍径、分化度、脈管浸潤の頻度については AID 発現との関連は認めなかった。今後、AID 発現と組織学的炎症の程度や p53 などの癌抑制遺伝子との関連を検討する必要があるが、AID 発現は早期浸潤癌の指標となる可能性が推測された。

#### 4) 2,4,6-三塩素置換ベンゼンを有する PCB 異性体の動物肝ミクロゾームによる代謝

生体内で 2,4,6-三塩素置換ベンゼンを有する PCB 異性体は代謝されにくいとされる。そこでその異性体の一つである、PCB188 についてラット肝ミクロゾーム (Ms) による代謝を調べた。その結果、フェノバルビタール (PB) 前処理ラット肝 Ms でのみ、2 種類の代謝物 M1 および M2 が生成された。GC-MS による分析の結果、両代謝物はいずれも、メチル化体が分子量 422 であることから、一水酸化体であることが明らかとなった。また、主代謝物の M1 は、フラグメントイオン 407 [M<sup>+</sup>-15] が比較的多いことから、4-水酸化体であることが示唆された。さらに、代謝酵素として PB 誘導性の CYP2B 酵素 (ラット CYP2B1) の関与が示唆された。今回、GC-ECD の故障 (修理不可) のため、正確な定量には至らなかったが、2,4,6-三塩素置換ベンゼンを有する PCB188 は、PCB182 同様に、比較的代謝され易いことが明らかになった。

#### 5) 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin による出生児の性未成熟の機構解析：ゴナドトロピン放出ホルモン神経への影響

これまでに、妊娠期の 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) 曝露によって出生児に見られる性未成熟の一端が、出生後の成長過程で定着する視床下部 gonadotropin-releasing hormone (GnRH) の発現低下に起因することを見出している。今年度は、出生児の GnRH 発現低下の原因を明らかにするため、発達期の GnRH ニューロンに対する TCDD の影響を調査した。胎生期から離乳期にかけての雄児脳を対象として、GnRH 抗体を用いて組織免疫染色を行った結果、TCDD 母体曝露によって生後 14 日目および 28 日目の雄児において双極性 GnRH ニューロン数が有意に減少した。一方、胎生期においては目立った影響は観察されず、GnRH ニューロンの分布や軸索長についても TCDD による変化は認められなかった。これらの結果から、TCDD 胎児期曝露によって出生後に起こる GnRH 発現低下には、双極性 GnRH ニューロンの選択的な減少が寄与する可能性が見出された。

#### 6) 2,3,7,8-Tetrafluorodibenzo-p-dioxin のダイオキシン次世代毒性に対する拮抗作用の検討

平成28年度、ダイオキシン毒性に対する新たな拮抗剤の創製を目指し、TCDDの塩素原子を全てフッ素原子に置換した 2,3,7,8-tetrafluorodibenzo-p-dioxin (TFDD) を合成した。TFDDをラットに単回経口投与してもダイオキシン様の急性毒性は示さず、培養細胞レベルではTFDDはTCDDに対して拮抗作用を持つことを確認した。そこで今年度は、TCDD 母体曝露による胎児の脳下垂体ホルモン合成低下に対するTFDDの拮抗作用を検討した。妊娠 15 日目の母ラットに TCDD を単回経口投与したのち、妊娠16日から19日まで1日1回 TFDD を経口投与した。その結果、TCDD によって胎児脳下垂体における黄体形成ホルモンならびに成長ホルモンの発現が低下ないし低下傾向を示したが、TFDD を併用処理しても改善効果は観察さ



れなかった。また、TCDDによって胎児数が減少するが、これに対しても TFDD による改善は認められなかった。以上より、少なくとも1日1回の併用処理では、TFDDは TCDD 依存的な胎児のホルモン合成障害に対して改善効果を示さないことが示唆された。

7) ペリルアルデヒドの効果について  
慢性ダイオキシン中毒の症状を緩和する生薬、植物成分について探索している。今年度は、ヒト表皮細胞を用いて紫蘇の成分であるペリルアルデヒドの作用を検証した。その結果、ペリルアルデヒドには強い抗酸化作用のほか AHR 抑制による抗炎症効果があることが示された。

#### 21. 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

臨床的追跡研究を行った。多くの患者において油症特有の症状は軽快しているものの、加齢に伴う影響が加わっていた。血液中ダイオキシン類濃度はこの10年で緩徐ながら減少していた。ダイオキシン類曝露は患者の免疫機能に影響を及ぼす可能性が示唆された。患者の支援と治療研究の推進を行った。血液中ダイオキシン類濃度測定に使用している高分解能ガスクロマトグラフ質量分析計の代替システムにおいても同様の精度、再現性が確認された。油症の主たる症状の一つである神経症状を客観的に評価する解析方法を確立した。臨床試験においては、桂枝茯苓丸投与により患者血清一酸化窒素の産生増加がみられ、桂枝茯苓丸による血管拡張、循環改善が患者の症状改善に寄与している可能性が示唆された。

疫学的研究においては、平成27年度に実施した地域住民対象の環境調査の結果をもとに、ダイオキシン類濃度と疾病および疾病マーカーとの間の相関について解析を進めた。また、ダイオキシン類異性体濃度と症状の変化との間の相関について解析したところ、弱いながら数項目において相関がみられた。継世代への影響においては、胎児期に母体を介してダイオキシン類に曝露すると、油症2世の卵巣の予備能に影響が及ぶことが明らかになった。

基礎的研究においては、SP-Dはベンゾピレン投与に対して肺保護作用を有することが分かった。また、ベンゾピレン曝露による感覚鈍麻の発生機序の一端が明らかになった。紫蘇の成分、ペリルアルデヒドにもダイオキシン類の毒性に拮抗し、抗酸化作用があることを見出した。2,4,6-三塩素置換ベンゼンを有するPCB異性体、PCB188は生体内で代謝されやすいことが明らかになった。妊娠期のTCDD曝露により出生児に性未熟が生じるが、出生後の児の脳で双極性GnRHニューロンが選択的に減少しているのが確認された。また、強い毒性を有するTCDDに拮抗する化合物の候補、TFDDを1日1回投与しても胎児の下垂体ホルモン低下は抑制できず、今後の検証が必要である。

このように、ダイオキシン類の慢性影響、生体内動態、毒性機構、次世代への影響について明らかになりつつある。将来的に、油症の症状を緩和する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。