

分担研究報告書

油症における末梢血リンパ球亜集団に関する研究

研究分担者 辻 博 西日本短期大学社会福祉学科 特任教授

研究要旨 2017 年度福岡県油症一斉検診を受診した 239 例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。同居家族を含む油症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油症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。

A . 研究目的

1968 年 4 月頃よりポリ塩化ビフェニル (PCB) 混入ライスオイル摂取により北部九州を中心に発生した油症では、原因油の分析から油症の原因物質としてポリ塩化ジベンゾフラン (PCDF) の毒性影響が大きいと考えられる¹⁾。PCDF は、狭義のダイオキシンであるポリ塩化ジベンゾ-パラジオキシン (PCDD) およびコプラナ - PCB とともにダイオキシン類と総称され、これらの物質の毒性は細胞質に存在する芳香族炭化水素受容体 (Ah 受容体) を介すると考えられているが、その機構の詳細は未だ不明である²⁾。油症発生以来 49 年が経過し種々の症状は軽快しているが、重症例においては体内の PCB 濃度が今なお高く血中 PCB の組成には未だに特徴的なパターンが認められ、慢性中毒に移行していると推定される³⁾。2001 年度より福岡県油症一斉検診においてダイオキシン類の測定が開始され、油症患者では未だに血中 PCDF 濃度が高値であり、PCDF の体内残留が推測される⁴⁾。

近年、PCB、ダイオキシン類が内分泌攪乱物質として正常なホルモン作用を攪乱し、生殖機能の阻害、悪性腫瘍の発生、免疫機能の低下等を引き起こす可能性が指

摘されている⁵⁾⁶⁾。

油症における免疫機能影響については、1996 年度福岡県油症一斉検診において血中 PCB 濃度が高値の油症患者に抗サイログロブリン抗体の出現を高頻度に認め油症患者における免疫機能の障害が推測された⁷⁾。そして、1997 年度の福岡県油症一斉検診において免疫グロブリン IgA、IgG、IgM のいずれか 1 分画以上の上昇を 40.0% に、自己抗体では抗核抗体を 45.6% と高率に認め、油症において液性免疫の障害を高頻度に認めることが報告されている⁸⁾。

今回は、2017 年度福岡県油症一斉検診において細胞性免疫機能検査として末梢血リンパ球亜集団を測定し、PCB の細胞性免疫に対する慢性的影響について検討した。

B . 研究方法

2017 年度福岡県油症一斉検診の受診者 239 例中、細胞性免疫検査にアンケートにて同意が得られた 239 例を対象者とした。

リンパ球亜集団の測定は抗ヒトマウスモノクローナル抗体を用いフロ - サイトメトリ - 法により、helper/inducer T 細胞を示す CD4 陽性細胞および suppressor/

cytotoxic T 細胞を示す CD8 陽性細胞を T4-FITC および T8-RD1(ベックマン・コルタ - (株))を用いて BD FACSCanto フロ - サイトメ - タ - (BD Biosciences)にて測定した。リンパ球亜集団は、総リンパ球に対する比率で表した。

PCB の測定は福岡県保健環境研究所、福岡市保健環境研究所、北九州市環境科学研究所および北九州生活科学センターで行なった。血中 PCB 濃度は 2017 年度福岡県油症一斉検診において測定した 239 例の測定値を用い、CD4 陽性細胞および CD8 陽性細胞との関連について検討した。

結果は平均 ± 標準偏差 (mean ± S.D.) で表し、平均値の比較については t 検定で行なった。

C . 研究結果

2017 年度福岡県油症一斉検診を受診し、細胞性免疫検査に同意が得られた 239 例の内訳は女性 141 例、男性 98 例で、平均年齢は 64.8±13.6 (17 - 93) 歳であり、油症患者 177 例、油症患者 (同居家族) 26 例、未認定患者 32 例、経過観察者 4 例であった。血中 PCB 濃度と年齢の間に有意の正の相関 ($r=0.5888$, $P<0.001$) を認めた。

2017 年度福岡県油症一斉検診の受診者 239 例について血中 PCB 濃度と末梢血リンパ球亜集団の相関について検討した。血中 PCB 濃度と CD4 陽性細胞 ($r=-0.0443$) および CD8 陽性細胞 ($r=0.0346$) の間に相関をみなかった。同居家族を含む油症患者 203 例について観察者を含む未認定患者 36 例を対照者として、両群間の CD4 陽性細胞および CD8 陽性細胞について検討を行なった (表 1)。油症患者の平均血中 PCB 濃度は 1.76±0.93ppb、対照者の平均血中 PCB 濃度は 1.43 ± 0.61ppb であった。CD4 陽性細胞は対照者 44.0±8.9% に比べ油症患者では 46.8±9.2% と高い傾向を認めたが、差をみなかった。CD8 陽性細胞は対照者 33.6±8.0% に対し油症患者では

30.1±8.2% と有意の低下を認めた ($P<0.05$)。

2017 年度福岡県油症一斉検診受診した 239 例について血中 PCB 濃度 1.5 ppb 未満の 196 例を PCB 低濃度群、血中 PCB 濃度 1.5 ppb 以上の 43 例を PCB 高濃度群として、CD4 陽性細胞および CD8 陽性細胞について検討した (表 2)。PCB 低濃度群の平均血中 PCB 濃度は 0.72±0.41ppb、PCB 高濃度群の平均血中 PCB 濃度は 2.28±1.06ppb であった。CD4 陽性細胞は PCB 低濃度群 46.5 ± 9.1% に対し PCB 高濃度群 45.7 ± 9.8%、CD8 陽性細胞は PCB 低濃度群 30.2 ± 7.9% に対し PCB 高濃度群 32.2 ± 9.8% と両群間に差をみなかった。

D . 考察

油症における免疫機能への影響については血中 PCB 濃度が高値の油症患者に抗サイログロブリン抗体の出現を高頻度に認めることが報告されている。油症発症 28 年後の 1996 年度福岡県油症一斉検診を受診した油症患者の甲状腺機能検査において、甲状腺ホルモンは血中 PCB 濃度 3.0 ppb 以上の PCB 高濃度群と 3.0 ppb 未満の PCB 低濃度群の間に差がみられなかったが、抗サイログロブリン抗体を PCB 高濃度群の 41 例中 8 例 (19.5%) と PCB 低濃度群の 40 例中 1 例 (2.5%) に比べ高頻度に認めた⁷⁾。そして、1997 年度福岡県油症一斉検診において免疫機能検査として免疫グロブリンおよび自己抗体を測定し、油症患者において免疫グロブリン IgA、IgG、IgM のいずれか 1 分画以上の上昇を 40.0% に、自己抗体についてはリウマチ因子を 8.9% に、抗核抗体を 45.6% と高率に認め、油症における液性免疫を中心とする免疫機能に対する慢性的影響が示唆された⁸⁾。さらに、2007 年度福岡県油症一斉検診において、血中 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (PeCDF) 濃度と免疫グロブリン IgA およびリウマチ因子との間に有意

の相関を、抗核抗体を血中 2,3,4,7,8-PeCDF 低濃度群に比べ高濃度群に有意に高頻度に認め、油症における免疫グロブリン IgA およびリウマチ因子の上昇、抗核抗体の出現に PCDF が関与している可能性が考えられ、液性免疫に対する PCDF の慢性的影響が示唆された⁹⁾。

油症におけるリンパ球亜集団への影響については 2008 年度福岡県油症一斉検診を受診した油症患者 156 例において末梢血リンパ球亜集団と血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度の関連が報告されている¹⁰⁾。血中 PCB 濃度と末梢血リンパ球、CD4 陽性細胞、CD8 陽性細胞および CD20 陽性細胞の間に相関がみられなかったが、血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度と末梢血リンパ球数、CD4 陽性細胞の間に相関が認められ油症患者の末梢血リンパ球、CD4 陽性細胞の増加に 2,3,4,7,8-PeCDF の関与が示唆された。また、血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度が高値の油症患者において低値の患者に比べ末梢血リンパ球、CD4 陽性細胞の増加を認めた。

今回の検討では同居家族を含む油症患者において観察者を含む未認定患者の対照者に比較し 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油症患者に多い傾向を認めたが、差はみられなかった。血中 PCB 濃度と CD4 陽性細胞および CD8 陽性細胞の間に相関はみられなかった。また、2017 年度福岡県油症一斉検診受診者 239 例について血中 PCB 濃度 1.5 ppb 未満を PCB 低濃度群、血中 PCB 濃度 1.5 ppb 以上を PCB 高濃度群として、両群間の CD4 陽性細胞および CD8 陽性細胞について検討し、CD4 陽性細胞および CD8 陽性細胞は両群間に差は認められなかった。

油症発生 49 年後の 2017 年度福岡県油症一斉検診受診者 239 例におけるリンパ球亜集団の検討において油症患者において

CD8 陽性細胞の低下を認めたが、油症におけるリンパ球亜集団に対する慢性的影響の機序は不明である。油症の原因物質として毒性影響が大きいと考えられる PCDF の影響についての検討が必要と思われる。

E . 結論

油症発生以来 49 年が経過しているが、2017 年度福岡県油症一斉検診受診者 239 例のリンパ球亜集団の検討において油症患者において CD8 陽性細胞の低下を認め、油症におけるリンパ球亜集団に対する慢性的影響が考えられた。

F . 参考文献

1. Masuda Y , Yoshimura H : Polychlorinated biphenyls and dibenzofurans in patients with Yusho and their toxicological significance : A Review . *Amer . J . Ind . Med .* 5 : 31-44 , 1984 .
2. Gonzalez FJ , Liu SY , Yano M : Regulation of cytochrome P450 genes : molecular mechanism . *Pharmacogenetics* 3 : 51-57 , 1993 .
3. 増田義人 , 原口浩一 , 古野純典 : 油症患者における PCB 異性体の 30 年にわたる特異な残留 福岡医誌 94 : 136-143 , 2003 .
4. 飯田隆男 , 戸高尊 , 平川博仙 , 飛石和夫 , 松枝隆彦 , 堀就英 , 中川礼子 , 古江増隆 : 油症患者血中ダイオキシン類レベルの追跡調査 (2001 年) . 福岡医誌 94 : 126-135 , 2003 .
5. Rier SE , Martin DC , Bowman RE , Dmowski WP and Becker JL : Endometriosis in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) following chronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin . *Fundam . Appl . Toxicol .* 21 : 433-441 , 1993 .
6. Ohtake F , Takeyama K , Matsumoto T ,

Kitagawa H , Yamamoto Y , Nohara K ,
Tohyama C ,Krust A ,Mimura J ,Chambon
P ,Yanagisawa J ,Fujii-Kuriyama Y ,
Kato S : Modulation of oestrogen
receptor signalling by association
with the activated dioxin receptor .
Nature 423 : 545-550 , 2003 .

7. 辻 博 , 佐藤薫 , 下野淳哉 , 東晃一 ,
橋口衛 , 藤島正敏 : 油症患者における
甲状腺機能:油症発生28年後の検討 .
福岡医誌 88 : 231-235 , 1997 .
8. 辻 博 , 平橋高明 , 緒方久修 , 藤島正
敏 : 油症患者における免疫機能の検討 .
福岡医誌 90 : 147-149 , 1999 .
9. 辻 博 : 油症患者における免疫機能の
検討 .熱媒体の人体影響とその治療法
に関する研究 平成 19 年度総括・分担
研究報告書 37-39 , 2008 .
10. 辻 博 : 油症における末梢血リンパ球
亜集団の検討 .福岡医誌 100:131-135 ,
2009 .

G . 研究発表

1 . 論文発表

辻 博 : 油症における抗 SS-A/Ro 抗体
および抗 SS-B/La 抗体の検討 .福岡医
学雑誌 106 : 119-123 , 2015 .
辻 博 , 蓮尾裕 : 油症における甲状腺
機能の検討 . 福岡医学雑誌 108 :
111-117 , 2017 .

H . 知的財産権の出願・登録状況

なし