

## 分担研究報告書

### 油症認定患者における血清 Ah 受容体転写活性の検討

研究分担者 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 講師

**研究要旨** 糖尿病性神経症を有する患者において、血清 Ah 受容体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、今回、我々は血清中の Ah 受容体転写活性を測定し、正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。

#### 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、現在でも座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 類が混在していることがわかっている<sup>1)</sup>。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。

以前に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<sup>2)</sup>。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。

また、Ah 受容体 (arylhydrocarbon

receptor, 芳香族炭化水素受容体) はダイオキシン類を認識し、発生、生殖機能、免疫機能の障害や、癌化などの毒性の発現に関与することが知られている。また、Ah 受容体はリガンドに依存して活性化する転写因子として機能し、ダイオキシンや多環芳香族炭化水素などのアゴニストによる毒性発現や異物代謝に関与するのみならず、免疫系の制御にも関与していることはよく知られている。

糖尿病性神経症を有する患者において、血清 Ah 受容体転写活性が上昇しているという報告がある。<sup>3)</sup>油症患者では足趾のしびれを有することがある。そこで、今回、我々は血清中の Ah 受容体転写活性を測定し、正常人との比較検討を行う予定とした。

#### 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血清 Ah 受容体転写活性測定用サンプルとした。

血清 Ah 受容体転写活性の測定： Dual-LuciferaseReporter アッセイキット (Promega 社製) を用いてサンプル血清中の Ah 受容体転写活性を測定した。

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 と血清 Ah 受容体転写活性との相関を検討予定。

統計的処理： 測定した血清 Ah 受容体転写活性値の統計的処理に Mann-Whitney の U 検定、Spearman の順位相関係数の検定を使用予定。

(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う。

## 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  $2.89 \pm 1.21$  ppb、PCQ  $0.39 \pm 0.43$  ppb、PCDF  $277.6 \pm 150.6$  pg/g lipids であった。油症患者血清を用いて、血清 Ah 受容体転写活性値の検討を行う予定であったが、実験手技の問題か、活性の測定は不能であった。

## D . 考察

Ah 受容体 (arylhydrocarbon receptor, 芳香族炭化水素受容体) はダイオキシン類を認識し、発生、生殖機能、免疫機能の障害や、癌化などの毒性の発現に関与することが知られている。また、Ah 受容体はリガンドに依存して活性化する転写因子として機能し、ダイオキシンや多環芳香族炭化水素などのアゴニストによる毒性発現や異物代謝に関与するのみならず、免疫系の制御にも関与していることはよく知られている。

また、Kim らは、糖尿病性神経症を有す

る患者において、血清 Ah 受容体転写活性が上昇しており、血清 AhR リガンドが糖尿病性腎症の危険因子ではないかと報告している<sup>3)</sup>。今回は実験手技が未熟であることにより、血清 Ah 受容体転写活性値を測定できなかったが、再度、血清中の Ah 受容体転写活性を測定し、正常人との比較検討を行う予定である。また可能ならば、しびれなどの神経症状を呈している患者との関連も検討したい。

## 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*, 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 TNFalpha levels more than 40 years after accidental polychlorinated biphenyl poisoning. *J Immunotoxicol* 11(3): 246-249, 2014.
3. Kim JT, Kim SS, Jun DW, Hwang YH, Park WH, Pak YK, Lee HK. Serum arylhydrocarbon receptor transactivating activity is elevated in type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy. *J Diabetes Investig* 4(5): 483-91, 2013