

## 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検討

研究分担者 辻 博 北九州若杉病院 西日本総合医学研究所 所長

**研究要旨** 2018 年度福岡県油症一斉検診受診者 216 例につ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。血中 PCB 濃度と T 細胞を示す CD3 陽性細胞の総リンパ球に対する比率の間に負の相関を認めた。油症患者では対照者に比較し CD3 陽性細胞の比率および絶対数の低下を認めたが、B 細胞を示す CD20 陽性細胞の比率および絶対数は油症患者と対照者の間に差をみなかった。油症患者において T 細胞の低下が認められ、T 細胞の低下に PCB の慢性的影響が示唆された。

#### 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<sup>1)2)</sup>。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<sup>3)</sup>。油症発生以来 50 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<sup>4)5)6)</sup>。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<sup>7)</sup>。

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、生殖機能の障害、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<sup>8)9)</sup>。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<sup>10)</sup>。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 のいずれかが 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<sup>11)</sup>。

今回我々は、2018 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、油症における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

2018 年度福岡県油症一斉検診における 15 歳以上の受診者 218 例中、細胞性免疫検査にアンケートにて同意が得られた 216 例を対象者とした。

白血球数、末梢血液像は半導体レーザを使用したフローサイトメトリー法により多項目自動血球分析装置 XE-2100 (シスメックス(株))にて測定した。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ーサイトメトリ法により、T細胞を示すCD3陽性細胞をCD3 (Leu-4) FITC (日本ベクトン・ディッキンソン(株))を用いて、B細胞を示すCD20陽性細胞をB1-FITC (ベックマン・コルタ(株))を用いてBD FACSCanto フローサイトメータ (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および絶対数で表した。

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2018年度福岡県油症一斉検診において測定した216例の測定値を用い、CD3陽性細胞およびCD20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

2018年度福岡県油症一斉検診における15歳以上の受診者で細胞性免疫検査に同意が得られた216例の内訳は女性122例、男性94例で、平均年齢は64.1±13.5(15-91)歳であり、油症患者166例、油症患者(同居家族)24例、未認定患者17例、観察者1例、初回受診者8例であった。血中PCB濃度と年齢の間に有意の正の相関( $r=0.5693$ ,  $P<0.001$ )を認めた。

2018年度福岡県油症一斉検診の受診者216例について血中PCB濃度と末梢血リンパ球亜集団の関連について検討した。血中PCB濃度とCD3陽性細胞の総リンパ球に対する比率の間に弱いながらも有意の負の相関( $r=-0.1727$ ,  $P<0.05$ )を認めた。血中PCB濃度とCD3陽性細胞絶対数の間に相関をみなかった。血中PCB濃度とCD20陽性細胞の比率あるいはCD20陽性細胞絶対数の間に相関をみなかった。

油症患者166例について未認定患者17

例を対照者として、両群間のCD3陽性細胞およびCD20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 $1.05\pm 0.91$ ppb、対照者の平均血中PCB濃度は $0.34\pm 0.28$ ppbであった。CD3陽性細胞の総リンパ球に対する比率は対照者 $73.6\pm 6.8\%$ に対し油症患者では $66.7\pm 9.8\%$ と有意の低下を認めた( $P<0.005$ )。CD3陽性細胞絶対数は対照者 $1326.2\pm 232.0/\mu\text{l}$ に対し油症患者では $1184.8\pm 399.0/\mu\text{l}$ と有意の低下を認めた( $P<0.05$ )。CD20陽性細胞の比率は対照者 $11.0\pm 4.3\%$ に対し油症患者では $10.1\pm 4.8\%$ と差をみなかった。CD20陽性細胞絶対数は対照者 $205.5\pm 101.5/\mu\text{l}$ に対し油症患者では $181.2\pm 109.4/\mu\text{l}$ と低下傾向を認めたが、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3.0ppb以上のPCB高濃度群と3.0ppb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高濃度群の41例中8例(19.5%)と低濃度群の40例中1例(2.5%)に比べ高頻度に認めた<sup>10)</sup>。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、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<sup>11)</sup>。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

との間に正の相関を、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 2,3,4,7,8-PeCDF が関与している可能性が考えられ、液性免疫に対する 2,3,4,7,8-PeCDF の慢性的影響が示唆された<sup>12)</sup>。そして、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 例について末梢血リンパ球亜集団を測定し、血中 PCB 濃度および血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度との関連について報告されている<sup>13)</sup>。血中 PCB 濃度と末梢血リンパ球、helper/inducer T 細胞を示す CD4 陽性細胞、suppressor/cytotoxic T 細胞を示す CD8 陽性細胞および B 細胞を示す CD20 陽性細胞の間に相関はみられなかったが、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、2018 年度福岡県油症一斉検診の受診者 216 例について血中 PCB 濃度と末梢血リンパ球亜集団の関連について検討し、血中 PCB 濃度と T 細胞を示す CD3 陽性細胞の総リンパ球に対する比率の間に負の相関を認めた。そして、油症患者 166 例について未認定患者 17 例を対照者として CD3 陽性細胞および CD20 陽性細胞を検討し、CD3 陽性細胞の総リンパ球に対する比率および絶対数は対照者に比較し油症患者において低下を認めたが、CD20 陽性細胞の比率および絶対数は対照者および油症患者に差をみなかった。血中 PCB 濃度と CD3 陽性細胞の総リンパ球に対する比率の間に負の相関を認め、CD3 陽性細胞の総リンパ球に対する比率および絶対

数は対照者に比較し油症患者において低下を認めることより油症における T 細胞の低下に PCB の慢性的影響が考えられる。

油症発生 50 年後の 2018 年度福岡県油症一斉検診受診者においてリンパ球亜集団を検討し、油症患者において対照者に比べ T 細胞を示す CD3 陽性細胞の低下を認め、血中 PCB 濃度と CD3 陽性細胞の比率の間に弱いながらも負の相関を認めることより油症患者における CD3 陽性細胞の低下に PCB の関与が示唆された。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が、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 50 年が経過しているが、2018 年度福岡県油症一斉検診受診者 216 例のリンパ球亜集団を検討し油症患者において T 細胞を示す CD3 陽性細胞の低下を認めた。血中 PCB 濃度と CD3 陽性細胞の総リンパ球に対する比率の間に負の相関を認めることより油症患者における T 細胞の低下に PCB の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. Oishi S , Morita M , Fukuda H : Comparative toxicity of polychlorinated biphenyls and dibenzofurans in rats . Toxicol . Appl . Pharmacol . 43 : 13-22 , 1978 .
3. Gonzalez FJ , Liu SY , Yano M : Regulation of cytochrome P450 genes : molecular mechanism . Pharmacogenetics 3 : 51-57 , 1993 .

4. 飯田隆男, 芥野岑男, 高田智, 中村周三, 高橋克巳, 増田義人: ヒトの血液中におけるポリ塩化ビフェニルおよびポリ塩化クアテルフェニルについて. 福岡医誌 72: 185 - 191, 1981.
5. 増田義人, 山口早苗, 黒木広明, 原口浩一: 最近の油症患者血液中のポリ塩化ビフェニル異性体. 福岡医誌 76: 150-152, 1985.
6. 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.
7. 飯田隆男, 戸高尊, 平川博仙, 飛石和大, 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし