

分担研究報告書

油症認定患者における soluble IL-13 の検討

研究分担者 (平成30年5月～平成31年3月)

室田 浩之 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30年4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 (平成30年4月～12月)

富村 沙織 長崎大学病院皮膚科・アレルギー科 講師

研究要旨 以前の検討にて、油症患者において、血清 IL-33 値や 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 T 細胞系の免疫が活性化している可能性がある。今回、主に Th2 細胞から分泌される血清 IL-13 について、正常人との比較を行った。その結果、血清中 IL-13 値は油症患者 419.3 ± 338.7 (pg/ml, mean \pm SD)、健常人 366.6 ± 66.07 (pg/ml, mean \pm SD)であり、2 群間に有意な差を認めなかった ($p=0.3864$)。

A. 研究目的

1968年カネミ油症事件発生後50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。IL-13 は主に Th2 細胞から産生され、肥満細胞、マクロファージ等を主な標的細胞として、免疫系に関して重要な役割を担っている事が知られている。油症患者でも血清 IL-13 値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 IL-13 値を測定し、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 sIL-13 測定用サンプルとした。

sIL-13 の測定;ヒト IL13 アッセイキット (IBL 社製)を用いてサンプル血清中の IL-13 値を測定した。

検査値との相関;油症患者データーベ

ースを元に血清採取時の PCB, PCQ, PCDF と血清 IL-13 値との相関を検討した。

統計的処理:測定した血清 IL-13 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、IL-13 の検討を行った。長崎県の油症患者 31 名、および健常人 31 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 IL-13 値はそれぞれ油症患者 419.3 ± 338.7 (pg/ml, mean \pm SD)、健常人 366.6 ± 66.07 (pg/ml, mean \pm SD)であり、2 群間に有意な差は認められなかった ($p=0.3864$)(図 1)。つづいて、油症認定患者血清中の IL-13 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

IL-13 は主に Th2 細胞から産生され、肥満細胞、マクロファージ等を主な標的細胞として、寄生虫の排除などに重要な役割を担っている事が知られている。当大学で以前行った検討では、血清 IL-33 値や IL-35 値等がコントロールと比較し長崎地区油症患者において有意に上昇していた。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おり、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、ダイオキシンなどの毒性に関与することが知られている。ピーナツアレルギーモデルマウスにおいて、ダイオキシン類が Ah 受容体に影響を与え、その結果 IL-5、IL-13 や IFN- γ 産生が抑制されていたとする報告がある³⁾。よって、我々は油症患者血清 IL-13 も変動している可能性を疑った。しかし、残念ながら今回の検討では、油症認定患者と健常人の血清 IL-13 値は有意差を認めなかった。

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。残念ながら、今回の検討では有意な結果が得られなかった。しかし、これまでの結果と合わせて油症患者における T 細胞のサイトカインネットワーク動態を解明すること、また油症患者の諸症状の原因解明に役立つと考える。今後も更なる検討で油症患者におけるサイトカイン動態等の解明を行い、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. Kuwatsu ka 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. V.J.Schulz, M. van Roest, M.B.M van Duursen et al.: Aryl hydrocarbon receptor activation affects the dendritic cell phenotype and function during allergic sensitization. *Immunobiology*,

2013, 218(2013): 1055- 1062.

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血清IL-13値の比較

