

分担研究報告書

長崎県油症認定患者における神経栄養因子の血中濃度評価と考察

研究分担者 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
研究協力者 村山 直也 九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター 助教

研究要旨

平成 29 年より油症患者を対象に皮膚末梢神経に影響を与える因子の病態への関与を検討してきた。その成果の一つとして油症患者において皮膚温熱知覚の鈍麻が確認された。この皮膚感覚異常は痺れなどの神経学的自覚症状に関わると考えられ、メカニズム解明が症状軽減の治療に貢献すると考えられる。そこで触覚や皮膚侵害受容の閾値に影響を与える因子の発現を血清学的、病理学的に調査している。本年度は神経栄養因子である artemin の油症患者血中濃度を中心に検討を行った。artemin は発生の際に交感神経を末梢まで伸長させる軸索ガイダンス因子としてクローニングされ神経障害の回復に関わるほか、artemin を介したシグナル活性の低下は温熱や触覚の閾値を上昇させ、皮膚の感覚鈍麻を誘導することが知られている。まず油症患者と健常人の血液中 artemin 濃度を検討したところ、油症患者は健常人と血液中 artemin 濃度が同程度であった。一方で、artemin の血中濃度は血中 PCQ 濃度と正の相関を示した。以上より、油症患者に artemin を介した皮膚感覚知覚異常が存在すると仮定した場合、血中ダイオキシン濃度と相関した知覚過敏を生じるか、またはその受容体下流のシグナルの変調から知覚鈍麻を生じている可能性が示唆された。

A. 研究目的

油症発生当初より、油症患者は四肢のしびれや感覚低下などの末梢神経症状を呈することが知られているが、半世紀経過した今でもその有病率は正常群より高い。我々は、平成 29 年より油症患者を対象に皮膚末梢神経に影響を与える因子の病態への関与を検討している。

Von frey フィラメントと温熱計を用いた皮膚感覚異常の検討では、油症患者に触覚閾値と冷覚閾値が低下した症例が確認された。有意差はないものの、冷覚閾値が低下した症例では血中ダイオキシン濃度が高い傾向にあり、温度覚へ影響している可能性が考えられた。

神経栄養因子である artemin は、発生の際に交感神経を末梢まで伸長させる軸索ガイダンス因子としてクローニングされたタンパクである。神経障害の回復に関わるほか、artemin を介したシグナル活性の低下は温熱や触覚の閾値を上昇させ、皮膚の感覚鈍麻を誘導することが知られている。[1]。

そこで今回は、皮膚感覚が低下している傾向にある油症患者の血液中の artemin 濃度を健常者と比較検討した。また、油症患者の血液中には高濃度のダイオキシン類が残留しており[2]、油症患者血液中の PCB、PCQ、PCDF と artemin との相関性について検討した。

B. 研究方法

①対象：2005年から2009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、凍結保存した検体をartemin測定用サンプルとした。

②arteminの測定：ヒトartemin ELISAキット(Ray Biotech社製)を用いてサンプル血清中のarteminを測定した。

③arteminと各種ダイオキシン濃度との相関：油症患者データベースを元に、②で算出した値と同一患者の血清採取時のPCB、PCQ、PCDF濃度との相関を検討した。

④統計処理：油症認定患者と健常人におけるartemin値の比較にはMann-WhitneyのU検定を、油症認定患者におけるダイオキシン濃度とartemin値の相関にはSpearmanの順位相関係数の検定を用いた。 $p<0.05$ を統計学的有意とした。

C. 研究結果

長崎県の油症認定患者(Pt)31名、および健常人(CON)31名の平均年齢はそれぞれ 72.0 ± 8.6 歳、および 67.9 ± 11 歳で有意差は認めなかった。

それぞれの群における血清中arteminの比較を図1に示す。油症患者と健常人とに有意な差は認めなかった($P=0.7523$)。また、認定患者におけるarteminと各種ダイオキシン濃度とのspearman順位相関係数をみたところ、PCQと弱い相関($P=0.049$, $r=0.469$)を認めた(図2)。PCB、PCDFとは有意な相関を認めなかった。

D. 考察

油症患者では皮膚の感覚異常を認めることがあるが、その発症機序については明らか

になっていない。令和元年度の研究で我々は自覚症状のない油症患者のなかに、触覚や冷覚の閾値が低下した患者がいることを報告した。

arteminはグリア細胞由来神経栄養因子(glial cell-derived neurotrophic factor; GDNF)ファミリーの一つで、GDNFファミリー受容体 $\alpha 3$ に結合することにより、ニューロンの生存、増殖、および神経突起の伸長を促進する[3]。arteminには温熱や触覚の閾値を低下させる作用や、皮膚の感覚過敏を誘導する機能があり[1]、さらに触覚や冷覚の閾値が低下している油症患者が存在していることから油症患者の血清中artemin濃度が低下していると予想した。しかしながら、油症患者と健常人の血清中のartemin濃度は同程度であった。また、arteminと油症患者の血中ダイオキシン濃度の比較ではPCB、PCDFとの相関性は認めなかったが、PCQでは弱いながらも正の相関を認めていた。

このことから、神経栄養因子arteminを介して皮膚感覚知覚鈍麻が生じる機序を想定する場合、血中ダイオキシン濃度と相関した知覚過敏を生じるか、またはartemin受容体から下流に何らかの異常を生じている可能性が示唆された。

E. 結論

油症患者におけるarteminとダイオキシンとの関連については、これまでに詳細な報告はなく、今回の結果が油症患者の皮膚感覚異常における病態解明の発展の一助となることを期待する。

謝辞

これまでの油症研究にお力添え頂いた関係者の皆様、快くご協力いただいた油症患者の皆様に深謝致します。

参考文献

1. Murota H, Izumi M, Abd El-Latif MI, Nishioka M, Terao M, Tani M, Matsui S, Sano S, Katayama I: Artemin causes hypersensitivity to warm sensation, mimicking warmth-provoked pruritus in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012, 130(3):671-682 e674.
2. 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.
3. Baloh RH, Tansey MG, Lampe PA, Fahrner TJ, Enomoto H, Simburger KS, Leitner ML, Araki T, Johnson EM, Jr., Milbrandt J: Artemin, a novel member of the GDNF ligand family, supports peripheral and central neurons and signals through the GFRalpha3-RET receptor complex. *Neuron* 1998, 21(6):1291-1302.

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

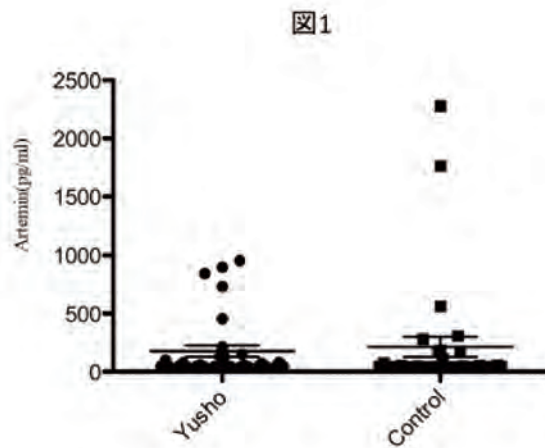


図1：油症患者と対照群の血中 artemin 測定
油症患者と対照群では血中 artemin 濃度に有意差を認めなかった。

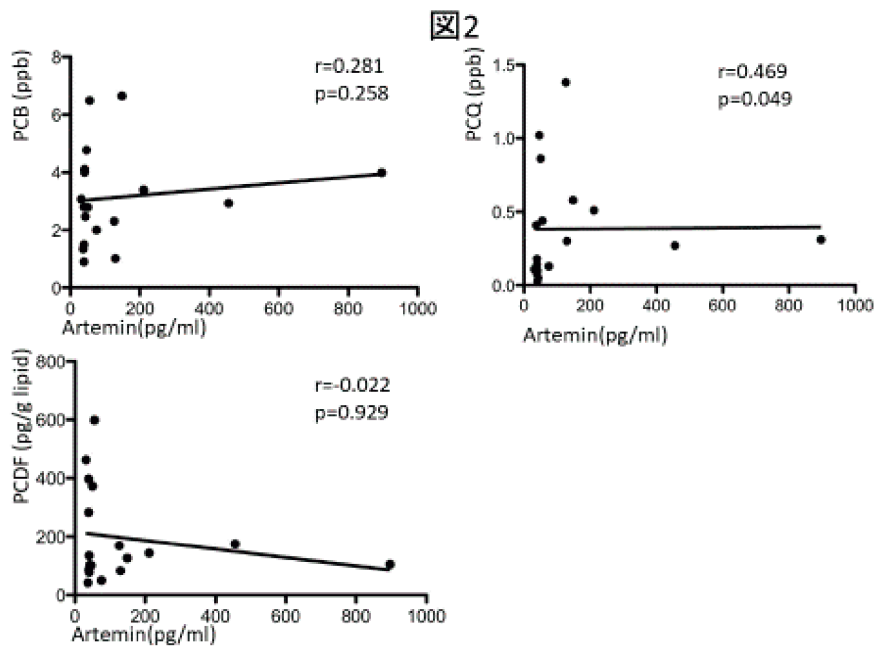


図2：油症患者の血中 artemin 測定値と各種ダイオキシン濃度との相関
血中 artemin 値と血中ダイオキシン濃度はPCQのみ弱い正の相関を認めた。PCB、PCDFとの相関性は認めなかった。