

総合研究報告書

食品を介したダイオキシン類等の人体への影響の把握と その治療法の開発等に関する研究

研究代表者 辻 学 九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター 准教授

研究要旨

【背景】 油症は PCB 類やダイオキシン類の摂取による混合中毒である。ダイオキシン類の生体への慢性影響については十分に解明されていない。

【研究目的】 PCB 類・ダイオキシン類の生体への影響、生体内動態を把握し、それらの生体への毒性を緩和する治療法を見出すことである。

【研究成果】

1) 油症患者の支援と治療研究の推進

- ①油症相談支援員制度の拡充：九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センターとの協力体制の維持し、油症患者の支援を行なった
- ②検診データベースの集積と構築：健康実態調査、一斉検診の実施、検診結果を集積した患者データベースを更新した。患者および健常人の血中の PCDF 類の実態調査を行った。
- ③油症患者血液中ダイオキシン類分析法の検討：大量注入装置内の分析カラムの精度と感度を検証し、分析時間の短縮に成功した。また、ガスクロマトグラフィ/高分解能質量分析装置を更新し、測定可能であることを確認した。

2) 臨床的追跡調査・疫学研究

- ①死因調査：油症患者の 50 年間の追跡調査を実施し、死亡リスクを検証した。H30 年度より死因調査の基盤作りに取り掛かり、R2 年度に死因調査の結果をまとめ、論文報告した。その結果、一般の人と比較すると、男性の油症患者では、全がん (SMR: 1.22, 95% CI: 1.02-1.45)、肺がん (SMR: 1.59, 95% CI: 1.12-2.19) の死亡リスクが高かった。また、女性の油症患者では、肝がん (SMR: 2.05, 95% CI: 1.02-3.67) の死亡リスクが高いことが明らかとなった。
- ②血中ダイオキシン類濃度と疾病マーカーとの関係性：心臓の機能障害のマーカーである NTproBMP と PeCDF の濃度について調査したが、明らかな因果関係は見出せなかった。
- ③油症患者におけるダイオキシン類の濃度変化：ダイオキシン類の半減期が約 10 年の群と無限大の群があることを確認した。
- ④油症検診における眼病変に関する研究：油症検診で眼症状の有無を評価し、油症特有の眼症状がないか、検討している。これまでのところは、特に見つかっていない。
- ⑤油症患者における口腔内病変に関する研究：油症患者における残存歯数、歯周病、歯肉の色素沈着について解析を行なっている。
- ⑥油症患者における神経障害の解明：油症患者における睡眠障害、触覚の鈍化を報告した。ダイオキシン類による神経障害の報告は、年々減少傾向にある。
- ⑦油症患者における骨・関節病変の研究：ダイオキシン類の濃度は、筋力やバランス感覚に影響する可能性が示唆された。

- ⑧油症患者における免疫機能の検討：油症患者ではTh2細胞の割合が増加する傾向にあることが認められている。
- ⑨油症による次世代健康影響に関する研究：胎児期のダイオキシン類の曝露は、口腔内粘膜の色素沈着に影響する可能性が示唆されている。喫煙と母体のPeCDF濃度に相関が認められた。

(3) 基礎的研究

- ①ダイオキシン類による気道障害の機構：肺サーファクタントタンパクは、ダイオキシン類による肺障害を緩和する働きがあることが明らかとなった。
- ②肝臓におけるPCB異性体の代謝経路：ラット肝ミクロゾームを用いて、PCB異性体の代謝経路の一部を明らかにした。
- ③芳香族炭化水素受容体の制御機構：ダイオキシン類によって活性化された芳香族炭化水素受容体が炎症を起こすメカニズムにおいて、活性酸素の産生による酸化ストレスが重要な働きをすることが明らかとなった。このメカニズムを抑制する薬剤として、糖尿病治療薬であるメトホルミン、漢方薬である黄連解毒湯にその可能性があることを報告した。
- ④母児曝露による性未成熟機構の解析：香族炭化水素受容体が出生児の脳で機能し、脳性分化に関与する可能性を明らかとした。また芳香族炭化水素受容体は、精巣の発達に関与することが分かった。
- ⑤ダイオキシン誘導性蛋白質 Selenbp1 の役割：Selenbp1は脂質代謝に関与し、酸化ストレスを軽減する役割を明らかにした。
- ⑥ダイオキシン類による神経障害の機構：桂枝茯苓丸の有効成分である桂皮を実験動物に投与し、ベンゾピレンによる神経障害が緩和される可能性が示されつつある。

A. 研究目的

PCBとダイオキシンおよびダイオキシン類似化合物（以下、ダイオキシン類）の混合中毒である油症が発生して50年が経過した。ダイオキシン類は人類への影響が懸念される、環境汚染物資でもある。患者生体内に長期間残存するダイオキシン類がどのような影響を及ぼしているかについては明らかでない。油症研究の目的は、ダイオキシン類が生体に及ぼす慢性影響を把握し、患者に残存する症状を緩和する方法を開発することにある。

（倫理面に対する配慮）

研究によって知りえた事実については患者のプライバシーに十分配慮しながら、公表可能なものは極力公表する。

B. 研究方法

I. 班長が担当する研究

1. 班長は、九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター（以下、油症センター）センター長を兼任する。
2. 班の総括と研究班会議開催
3. 油症検診の実施（各自治体に委託）と検診結果の全国集計
4. 油症相談員・相談支援員制度
健康の問題を含め、様々な不安を抱く患者の相談を行う。また、患者に対して既往歴、症状、生活習慣の聞き取りまたは文書による調査を行う。
5. 死因・次世代調査
ダイオキシンの生体への影響、次世代への影響を検証する。
6. 台湾油症との情報交換
これまでの研究を通じて得た知識を相補的に交換し、互いの患者の健康増進につとめる。また、これからの研究の方向性

を議論し、よりよい研究を目指す。

7. 検診体制の見直し

患者の症状の変遷と高齢化にあわせて検診科目、検診項目を見直す。

8. 臨床試験の実施

油症患者の様々な症状を軽減するために漢方薬の臨床試験を施行する。

9. 油症対策委員会の開催

患者代表者からなる油症対策委員会を開催し、研究成果の公表および次年度の実態調査票の改正点の検討、医療者向けのパンフレット案の検討を行う。

10. 情報の提供

本研究を通じて得られた知識で、情報公開可能なものについては極力情報公開につとめる。パンフレット、ホームページ、油症ニュース、あるいは書面で公表し、油症対策委員会で患者代表者に説明を行う。

II. 九州大学油症治療研究班と長崎油症研究班が行う調査、治療および研究

1. 検診を実施し、油症患者の皮膚科、眼科、内科、歯科症状について詳細な診察を行い、年次的な推移を検討する。血液検査、尿検査、骨密度検査、神経学的検査を行う。検査結果は他覚的統計手法などを用いて統計学的に解析し、経年変化の傾向について調査する。

2. 油症患者体内に残存するPCB、PCQやダイオキシン類の生体内動態を把握するために、血中濃度分析を行う。患者の症状、検査結果にいかに関与しているかについても分析、検討する。

3. 九州大学大学院医学研究院附属総合コホートセンターが一般住民対象に行う環境調査に協力し、一般対照群と患者の疾患、症状、血液中ダイオキシン類濃度を比較し、ダイオキシン類の慢性影響を明確にする。

4. 油症の継世代に及ぼす影響に関する検討を行う。

5. PCBやダイオキシン類の体内動態を明らかにする。

6. 基礎的研究を行い、PCBやダイオキ

シン類の慢性毒性の機序の解明およびダイオキシン類の毒性を緩和しうる薬剤の探索を行う。

C. 結果および考察

1) 油症患者の支援と治療研究の推進

① 油症相談支援員制度の拡充：

高齢化や社会的偏見により検診を受診していない患者の健康状態や近況を把握し、様々な相談を受けるために、2002年に患者の集中する福岡県、長崎県、広島県で油症相談員事業を開始した。2016年には、相談支援員制度を施行した。定期的にセミナーを開催し、情報共有に努めている。

② 検診データベースの集積と構築：

健康実態調査、一斉検診の実施、検診結果を集積した患者データベースを更新した。患者および健常人の血中のPCDF類の実態調査を行った。実施した血液中ダイオキシン類濃度の分析精度管理の解析を行った。その結果、当所を含む国内6機関の定量値は概ね一致しており、各機関で血液中ダイオキシン類の濃度測定が適切に実施されていることが分かった。油症検診受診者の傾向把握のため、検診票を収集し集計を行った。自覚症状では全身倦怠感の訴えが最も多く、他覚所見では肝・胆・脾エコーの有所見率が高かった。

③ 油症患者血液中ダイオキシン類分析法の検討：

大量注入装置内の分析カラムの精度と感度を検証し、分析時間の短縮に成功した。また、ガスクロマトグラフィ/高分解能質量分析装置を更新し、測定可能であることを確認した。しかし、従来法と比較した場合、低塩素化体の感度が約1/3低下していたため、至適条件の検討を行なっている。

2) 臨床的追跡調査・疫学研究

① 死因調査：

油症患者の50年間の追跡調査を実施し、死亡リスクを検証した。H30年度より死因調査の基盤作りに取り掛かり、R2年度

に死因調査の結果をまとめ、論文報告した。その結果、一般の人と比較すると、男性の油症患者では、全がん (SMR: 1.22, 95% CI: 1.02-1.45)、肺がん (SMR: 1.59, 95% CI: 1.12-2.19) の死亡リスクが高かった。また、女性の油症患者では、肝がん (SMR: 2.05, 95% CI: 1.02-3.67) の死亡リスクが高いことが明らかとなった。

② 血中ダイオキシン類濃度と疾病マーカーとの関係性：

住民検診のデータを用いて、心臓の機能障害のマーカーである NTproBMP と PeCDF の濃度について調査したが、明らかな因果関係は見出せなかった。

③ 油症患者におけるダイオキシン類の濃度変化：

ダイオキシン類の血中濃度について、体脂肪率で補正を行いあらためて解析した。ダイオキシン類の半減期が約10年の群と無限大の群があることを確認し、従来の報告と同じ傾向であった。

④ 油症検診における眼病変に関する研究：

油症検診で眼症状の有無を評価し、油症特有の眼症状がないか、検討している。これまでのところは、特に見つからない。眼脂過多の症例が多い傾向にある。

⑤ 油症患者における口腔内病変に関する研究：

油症患者における残存歯数、歯周病、歯肉の色素沈着について解析を行なっている。

⑥ 油症患者における神経障害の解明：
油症患者における睡眠障害、触覚の鈍化を報告した。神経栄養因子やセマフォリンタンパクの一部は血中ダイオキシン類の濃度と関連性がある可能性がある。ダイオキシン類による神経障害の症例報告は、年々減少傾向にある。

⑦ 油症患者における骨・関節病変の研究：
ダイオキシン類の濃度は、筋力やバランス感覚に影響する可能性が示唆された。

⑧ 油症患者における免疫機能の検討：
油症患者末梢血 CD4 陽性 T 細胞中の細胞内サイトカインを測定し、Th2 細胞の割合が増加する傾向にあることが認められている。

⑨ 油症による次世代健康影響に関する研究：

胎児期のダイオキシン類の曝露は、口腔内粘膜の色素沈着に影響する可能性が示唆されている。喫煙と母体の PeCDF 濃度に相関が認められている。

3) 基礎的研究

① ダイオキシン類による気道障害の機構：
肺サーファクタントが欠損したマウスにベンゾピレンを投与し、解析を行った。肺サーファクタントタンパクは、ダイオキシン類による肺障害を緩和する働きがあることが明らかとなった。

② 肝臓における PCB 異性体の代謝経路：
ラット肝ミクロゾームを用いて、PCB 異性体の代謝経路の一部を明らかにした。動物の種類によって、代謝経路が異なる可能性も示唆された。

③ 芳香族炭化水素受容体の制御機構：
ダイオキシン類によって活性化された芳香族炭化水素受容体が炎症を起こすメカニズムにおいて、活性酸素の産生による酸化ストレスが重要な働きをすることが明らかとなった。このメカニズムを抑制する薬剤として、糖尿病治療薬であるメトホルミン、漢方薬である黄連解毒湯にその可能性があることを報告した。

④ 母児曝露による性未成熟機構の解析：
芳香族炭化水素受容体が出生児の脳で機能し、脳性分化に関与する可能性を明らかとした。また芳香族炭化水素受容体は、思春期における精巣の発達に関与することが明らかとなり、生殖障害に影響を及ぼす可能性がある。

⑤ ダイオキシン誘導性蛋白質 Selenbp1 の役割：

ダイオキシン類が肝臓のセレン結合性タンパク 1 (Selenbp1) を誘導するという結果に基づき、Selenbp1 遺伝子欠損マウスを作成して、その解析を行った。

Selenbp1 は脂質代謝に関与し、酸化ストレスを軽減する役割を明らかにした。

⑥ ダイオキシン類による神経障害の機構：桂枝茯苓丸の有効成分である桂皮を実験動物に投与し、ベンゾピレンによる神経障害が緩和されるかを検討した。単回投与による影響に関しては、桂皮は一定の効果を表したが、慢性的な投与ではその効果は今のところ、認められていない。

D. 結論

環境汚染物質であるダイオキシン類が環境、生物に与える影響は国内外で検証されている。油症は住民が高濃度の PCB/ダイオキシン類を経口摂取した世界的にも稀有な事件である。生体内で代謝されにくく、生体内に長期間残存するダイオキシン類がヒトに及ぼす慢性影響を検証した疫学研究は油症研究の他にない。油症班では、血液中にごく微量に存在するダイオキシン類各異性体濃度を精確かつ再現性をもって分析している。この油症研究により、患者のみならず、人類にとって有益な知見が得られると期待される。すなわち、油症患者、そして継世代の症状・所見、血中ダイオキシン類濃度、および個々の経時的変化を解析することは、ダイオキシン類の慢性的な生体への影響を解明することにつながる。疫学調査では、油症発生から 50 年の追跡調査による死因調査で、油症患者は、がんのリスクが高いことが明らかとなった。特に女性では肝臓がんの発生が 2 倍以上高く、この結果は、油症検診で肝臓に関する検査（血液検査、腹部エコー）がより重要となる可能性がある。また、ダイオキシン類は、骨・関節病変、口腔粘膜の色素沈着、血液細胞の免疫機能、神経の働きに影響を及ぼすことが明らかとなった。

基礎的研究においては、芳香族炭化水素受容体が、薬物代謝に加えて、気道障害、感覚障害、性分化・生殖障害にも重要な働きをしていることが明らかとなっ

た。さらに、これまで油症の症状の緩和に桂枝茯苓丸が有用であることを明らかとしたが、今回、黄連解毒湯が新たな治療薬となる可能性が示唆された。漢方薬による治療では、桂枝茯苓丸と黄連解毒湯の組み合わせによる治療も行われる。したがって、油症患者において桂枝茯苓丸で症状の緩和が乏しい場合には、黄連解毒湯の使用・併用も選択肢の一つとして考慮することが可能となった。

以上、ダイオキシン類の慢性影響、生体内動態、毒性機構、次世代への影響について、疫学・臨床医学・基礎医学の観点から多面的に明らかになりつつある。これらの結果を踏まえて、将来的に、油症の症状を緩和する新しい治療薬の発見・開発につなげたいと考えている。

E. 健康危険情報

なし。