

総括研究報告書

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やダイオキシン類の摂取による混合中毒で、少なくとも2000人ほどの住民が被害にあった。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。油症研究班（以下、油症班）は発生当時より50年以上にわたり検診を行い、直接曝露した患者、継世代への影響を追跡し、分析を行っている。

【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、ダイオキシン類の毒性を緩和する治療法・対処法を見出すことである。

【研究成果】

臨床的追跡調査・疫学研究

（1）油症患者の支援と治療研究の推進

①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。令和元年度全国油症検診の受診者の検診結果をデータベースに入力した。②油症相談支援員制度による死因調査の結果を論文公開した。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。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。③油症に関する知識の共有と患者の生活の質の向上を図る目的での油症相談員（福岡県、広島県、長崎県、五島市）を対象にWEBセミナーを行った。今回は、油症の治療に用いる漢方薬の考え方・指導について知識を深めた。

（2）臨床的追跡調査・疫学研究

①令和元年度の全国油症検診受診者の検診情報の収集と管理を行った。全国油症一斉検診の受診者について血液中のPCDF等（ダイオキシン類）の濃度を継続的に測定した。血液中ダイオキシン類濃度を測定した認定患者109名と未認定者119名について結果集計を行った。油症認定患者109名の内訳は、油症検診結果に基づく認定者（検診認定者）が89名、同居家族の条件による認定者（同居認定者）が20名であった。認定患者全体（109名）の2,3,4,7,8-PeCDFの平均濃度は67 pg/g-fat となり、2,3,7,8-TeCDD 毒性等価係数（WHO-2006）を用いて毒性等量（TEQ）に換算した総ダイオキシン類（Total TEQ）の平均濃度は47 pg TEQ/g-fat であった。このうち同居認定者（20名）の2,3,4,7,8-PeCDFの平均濃度は32 pg/g-fat であり、Total TEQの平均濃度は29 pg TEQ/g-fat であった。これに対して、未認定者（119名）の2,3,4,7,8-PeCDF平均濃度は13 pg/g-fat、Total TEQの平均濃度は19 pg TEQ/g-fat であった。また、油症患者のダイオキシン類の半減期について、体脂肪率で補正して再度検証したところ、これまでの報告と同様に、半減期が約10年と無限大の群が存在することが確かめられた。

- ②油症患者血液中ダイオキシン類分析法の検討では、ガスクロマトグラフィ/高分解能質量分析装置を更新した。
- ③油症曝露による女性特有の健康影響に関しては、油症女性患者では月経異常が高率に認められるが、50年間という年月が経つと月経異常の頻度は減少していること、また婦人科疾患の合併頻度は増加しないことが明らかとなった。
- ④健康実態調査における自由記載欄のテキスト分析では、「感染」「コロナ」「心配」「ウイルス」「新型」が多くみられた。
- ⑤心不全マーカーである血清 NTproBNP 高値と血中ダイオキシン類の濃度との関連性は見出せなかった。

(3) 基礎的研究

- ①ダイオキシン類による肺障害では肺サーファクタントタンパクが欠損したマウスに対してベンゾピレンを投与すると、野生型マウスに較べて AHR シグナルが亢進することが明らかとなった。
- ②各 PCB 異性体で体内に残留しやすい異性体に関して、ラット肝ミクロゾームを用いて検討し、PCB154 の代謝経路を明らかにした。
- ③酸化ストレスを軽減する可能性がある漢方薬の探索を行ったところ、バイカレインという化合物がダイオキシン類の毒性を緩和することを論文発表した。バイカレインは漢方薬では黄連解毒湯に多く含まれる。今後、油症の症状を緩和する可能性がある漢方薬として、油症外来などで使用していく予定である。
- ④実験動物を用い、AHR 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、ダイオキシン誘導性蛋白質である Selenbp1 は酸化ストレスを軽減する役割を明らかにした。
- ⑤油症患者では神経栄養因子と血中 PCQ 濃度に弱い相関を認めた。
- ⑥ベンゾピレンで AHR シグナルが活性化すると歯根膜細胞のコラーゲンや血管新生因子が抑制される可能性が示唆された。
- ⑦AHR と活性酸素産生の両方に関与するアルギナーゼという酵素は、腸炎を防御するように働く可能性がある。
- ⑧油症患者の関節症状に関する研究では、AHR を活性化するキヌレインという物質が関節内に過剰産生すると、軟骨変性をきたす可能性があることが示唆された。
- ⑨油症患者の血液細胞を分析したところ、2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度が高いと Th2 細胞の割合が増加することが明らかとなった。

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

I. 油症患者の支援と治療研究の推進

1. 油症相談員・相談支援員制度
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。定期的に研修会を開催し、情報共有に努めている。

2. 情報の提示

パンフレットの更新作成、ホームページ、あるいは直接書面にて研究内容を患者に伝達した。さらに患者への情報提供のために、油症新聞を定期的に発行した。また、これまでの研究内容をひろく知らしめることを目的として、油症の検診と治療の手引きは、<http://www.kyudai-derm.org/yusho/index.html> に、油症の現況と治療の手引きは、<http://www.kyudai-derm.org/member/index.html> に、

カネミ油症の手引きは、
<http://www.kyudai-derm.org/kanemi/index.html> に、
 油症研究 - 30年の歩み - は、
http://www.kyudai-derm.org/yusho_kenkyu/index.html に
 油症研究 II 治療と研究の最前線は、
http://www.kyudai-derm.org/yusho_kenkyu/index02.html
 に、
 1年おきに福岡医学雑誌の特集号として
 発行している油症研究報告集は
http://www.kyudai-derm.org/fukuoka_acta_medica/index.html
 に
 厚生労働省科学研究費補助金による研究
 結果は
<http://www.kyudai-derm.org/kakenhoukoku/index.html> にそ
 れぞれ掲載している。

3. 患者の実態把握と情報発信に関する研究

今年度の油症研究班の成果を患者団体に公表し、意見、要望を伺った。今年度は新型コロナウイルス感染症の拡大を防ぐため、WEB会議・書面会議で行った。意見を基に次年度の健康実態調査票の改善を行った。

4. 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を行った。加えて、医療者向けのパンフレットを油症対策委員会で検討し、更新した。

5. 油症患者の死因に関する研究

油症認定患者の生存情報および死亡情報をアップデートし、死亡リスクの再評価を行うことを目的として、油症認定患者を対象とした50年間の追跡調査を実施した。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。

6. 油症患者の血液中ダイオキシン類分析におけるガスクロマトグラフィ/高分解能質量分析装置の検討

ガスクロマトグラフィ/高分解能質量分析装置による測定は、感度的には可能であるが、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。今後、この問題を解決するために、PTV-LVIシステムの設定条件、注入口の初期温度、試料の注入速度およびキャリアガス流量を最適化し、新しい分析法を確立した上で、従来法との妥当性評価を行う。

II. 臨床的追跡調査・疫学研究

1. 油症検診の追跡調査

1) 油症検診データを用いた基礎的解析
 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。50歳以上が全体の90%を占めていた。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。

2) 油症患者血液中のPCDF類実態調査

全国油症一斉検診の受診者について血液中のPCDF等(ダイオキシン類)の濃度を継続的に測定した。血液中ダイオキシン類濃度を測定した認定患者109名と未認定者119名について結果集計を行った。油症認定患者109名の内訳は、油症検診結果に基づく認定者(検診認定者)が89名、同居家族の条件による認定者(同居認定者)が20名であった。認定患者全体(109名)の2,3,4,7,8-PeCDFの平均濃度は67 pg/g-fatとなり、2,3,7,8-TeCDD毒性等価係数(WHO-2006)を用いて毒性等量(TEQ)に換算した総ダイオキシン類(Total TEQ)の平均濃度は47 pg TEQ/g-fatであった。このうち同居認定

者（20名）の2,3,4,7,8-PeCDFの平均濃度は32 pg/g-fatであり、Total TEQの平均濃度は29 pg TEQ/g-fatであった。これに対して、未認定者（119名）の2,3,4,7,8-PeCDF平均濃度は13 pg/g-fat、Total TEQの平均濃度は19 pg TEQ/g-fatであった。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。

2. 油症患者における眼科的所見

1) 福岡県・長崎県検診における眼科的所見

本年度は新型コロナウイルス感染症の影響で眼科的診察を行うことが難しかった。

3. 油症患者における歯肉色素沈着と残存歯に関する検討

本年度は新型コロナウイルス感染症の影響で歯科診察を行うことが難しかった。油症患者における口腔粘膜色素沈着について文献的研究を行った。油症患者においてははまだ高い発現がみられ、特に歯肉に発現が多く認められていた。

4. 油症における末梢血 CD4 陽性 T 細胞亜集団に関する検討

福岡県油症一斉検診受診者 220 例について末梢血 CD4 陽性 T 細胞中の細胞内サイトカインを測定し、血中 PCB 濃度との関連について検討したところ、2,3,4,7,8-PeCDF 濃度が高いと Th2 細胞の割合が増加することが明らかとなった。

5. 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

油症患者では神経栄養因子と血中 PCQ 濃度に弱い相関を認めた。

6. カネミ油症患者における中枢神経障害に関する文献的研究

文献を考察したところ、PCB、PCDF、dioxin による中毒症状による中枢神経障害そのものが評価されていない可能性が考えられた。

7. 地域住民における血中ダイオキシン類濃度と疾病および疾病マーカーの関係の検討

心不全マーカーである血清 NTproBNP 高値と血中ダイオキシン類の濃度との関連性は見出せなかった。

8. 油症曝露による継世代健康影響に関する研究

油症曝露による女性特有の健康影響に関しては、油症女性患者では月経異常が高率に認められるが、50年間という年月が経つと月経異常の頻度は減少していること、また婦人科疾患の合併頻度は増加しないことが明らかとなった。

III. 基礎的研究

1. ダイオキシン類によるマウス肺傷害モデルにおける SP-D の AhR 発現への影響

ダイオキシン類による肺障害では肺サーファクタントタンパクが欠損したマウスに対してベンゾピレンを投与すると、野生型マウスに較べて AHR シグナルが亢進することが明らかとなった。

2. 継続的なベンゾピレン投与ラットに対するケイヒの効果検討

継続的にベンゾピレンを投与したラットにおける神経異常に対するケイヒの効果を、感覚刺激による定量的閾値評価法で評価したが、現段階では、明らかな改善効果は示されなかった。

3. 芳香族炭化水素受容体による皮膚アレルギーの制御機構に関する研究

皮膚バリア機能は、AHR 軸（バリア亢進）と IL-13/IL-4- JAK-STAT6/STAT3 軸（バリア抑制）がちょうどシーソーのように競合しあって調節されているという概念に到達した。また塩素痤瘡は、表皮

細胞とりわけ脂腺細胞のAHRがダイオキシン類によって過剰に活性化され、表皮細胞化生が起こり、脂腺が消失することによって発生すると考えられた。このような概念の提示は、皮膚炎や塩素痤瘡の今後の治療薬の開発に寄与すると考えられた。

4. ベンゾピレンによる皮膚障害に対する生薬成分バイカレインの効果の検討

バイカレインがAHR経路阻害とNRF2-HMOX1抗酸化経路活性化により、ベンゾピレンによる炎症・酸化ストレスから皮膚を保護することを明らかにした。またバイカレインを含む方剤も同様の作用を示したことから、炎症初見の強い油症患者に対してはバイカレインを含む黄連解毒湯とシナムアルデヒドを含む桂枝茯苓丸を組み合わせることで、より大きな効果が得られる可能性が示唆された。

5. 2,4,6-三塩素置換PCB異性体PCB154の動物肝ミクロゾームによる代謝

各PCB異性体で体内に残留しやすい異性体に関して、ラット肝ミクロゾームを用いて検討し、PCB154の代謝経路を明らかにした。

6. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxinによる出生児の性未成熟の機構解析：脳の性分化と生殖腺の発達に対する芳香族炭化水素受容体の寄与

AHR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。

7. ダイオキシン誘導性セレン結合性タンパク質1 (SelenBP1)の腎臓における役割：脂質代謝の制御とストレス応答との関連性の検討

ダイオキシン誘導性蛋白質であるSelenbp1は酸化ストレスを軽減する役割を明らかにした。

8. Ah受容体とアルギニン代謝を介した酸化ストレスと腸炎の研究

AHRと活性酸素産生の両方に関与するアルギナーゼという酵素は、腸炎を防御するように働く可能性がある。

9. AhRシグナルの活性化が歯槽骨量へ及ぼす影響の解明に関する研究

ベンゾピレンでAHRシグナルが活性化すると歯根膜細胞のコラーゲンや血管新生因子が抑制される可能性が示唆された。

10. 油症患者の関節症状に関する研究 (Kynurenine pathwayの関節炎への影響)

油症患者の関節症状に関する研究では、AHRを活性化するキヌレンという物質が関節内に過剰産生すると、軟骨変性をきたす可能性があることが示唆された。

D. 結論

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。

F. 謝辞

本研究を行うにあたり、研究分担者・協力者の先生方をはじめ、九州大学大学院医学研究院 衛生・公衆衛生学分野・教授 二宮利治 先生、富山大学附属病院和漢診療科 特命教授貝沼茂三郎 先生に厚く御礼を申し上げます。