

平成25年度厚生労働科学研究費補助金
食品の安全確保推進研究事業

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

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 古江 増隆

平成26（2014）年3月

平成25年度 総括・分担研究報告書

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

平成25年度研究班構成員氏名

研究代表者

古江 増隆 (九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野 教授)

研究分担者

赤羽 学 (奈良県立医科大学 健康政策医学講座 准教授)

石橋 達朗 (九州大学大学院医学研究院眼科学分野 教授)

今福 信一 (福岡大学医学部皮膚科 准教授)

岩本 幸英 (九州大学大学院医学研究院整形外科学分野 教授)

上松 聖典 (長崎大学病院眼科 講師)

宇谷 厚志 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学 教授)

内 博史 (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)

江崎 幹宏 (九州大学大学院病態機能内科学 講師)

古賀 信幸 (中村学園大学栄養科学部 教授)

月森 清巳 (福岡市立こども病院 産科科長)

辻 博 (北九州津屋崎病院内科 部長)

徳永 章二 (九州大学病院メディカル・インフォメーションセンター 講師)

中西 洋一 (九州大学大学院医学研究院呼吸器内科学分野 教授)

林 信太郎 (九州大学大学院医学研究院神経内科 助教)

平田 輝昭 (福岡県保健環境研究所 所長)

山田 英之 (九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学分野 教授)

吉富 泉 (諫早総合病院歯科口腔外科 部長、
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科口腔腫瘍治療学分野 客員研究員)

吉村 健清 (福岡女子大学国際文理学部 教授)

吉村 俊朗 (長崎大学医歯薬学総合研究科保健学専攻 教授)

吉村 恵 (熊本保健科学大学大学院保健科学研究科 教授)

(五十音順)

研究協力者

- 東 晃一 (九州大学大学院病態機能内科学)
飯田 隆雄 ((財)北九州生活科学センター 理事)
石井 祐次 (九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学分野 准教授)
今村 知明 (奈良県立医科大学 健康政策医学講座 教授)
太田 千穂 (中村学園大学栄養科学部 講師)
大八木 保政 (九州大学大学院医学研究院神経内科 准教授)
小野塚 大介 (福岡県保健環境研究所 企画情報管理課 主任技師)
梶原 淳睦 (福岡県保健環境研究所 生活化学課 課長)
神奈川 芳行 (東京大学大学院医学系研究科社会医学専攻 客員研究員)
川崎 五郎 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科口腔腫瘍治療学分野 准教授)
川崎 涼子 (長崎大学医歯薬学総合研究科保健学専攻 助教)
北岡 隆 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 眼科・視覚科学分野 教授)
吉良 潤一 (九州大学大学院医学研究院神経内科 教授)
久保 達彦 (産業医科大学公衆衛生学教室 講師)
鍬塚 大 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学 助教)
古賀 沙緒里 (九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野 学術研究員)
小木曾 俊孝 (福岡県保健環境研究所 生活化学課 技師)
櫻井 利彦 (福岡県保健環境研究所 企画情報管理課 課長)
里村 暁子 (九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター 助教)
謝 篤傑 (熊本保健科学大学大学院保健科学研究科)
新谷 依子 (福岡県保健環境研究所 生活化学課 主任技師)
世良 暢之 (福岡県保健環境研究所 病理細菌課 課長)
高尾 佳子 (福岡県保健環境研究所 企画情報管理課 主任技師)
高橋 浩司 (福岡県保健環境研究所 生活化学課 研究員)
武田 知起 (九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学分野 助教)
竹中 重幸 (福岡県保健環境研究所 計測技術課 課長)
塚谷 裕子 (福岡県保健環境研究所 計測技術課 研究員)
戸高 尊 (九州大学医学部 学術研究員)
飛石 和大 (福岡県保健環境研究所 計測技術課 専門研究員)
濱田 直樹 (九州大学大学院医学研究院呼吸器内科学分野 助教)
平川 博仙 (福岡県保健環境研究所 生活化学課 専門研究員)
福士 純一 (九州大学病院整形外科 助教)
藤野 善久 (産業医科大学公衆衛生学教室 准教授)
堀川 和美 (福岡県保健環境研究所 保健科学部 部長心得)
堀 就英 (福岡県保健環境研究所 生活化学課 専門研究員)
松本 伸哉 (奈良県立医科大学 健康政策医学講座 専修生)
峯 嘉子 (九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター 助教)
宮脇 崇 (福岡県保健環境研究所 計測技術課 主任技師)
村田 さつき (福岡県保健環境研究所 生活化学課 主任技師)

(五十音順)

目 次

I. 平成25年度総括研究報告書

- 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…………… 0 1
研究代表者 古江 増隆

II. 平成25年度分担研究報告書

01. 患者の実態把握と情報発信に関する研究…………… 0 9
研究代表者 古江増隆
02. 油症認定患者追跡調査…………… 4 3
研究分担者 吉村健清
研究協力者 藤野善久, 久保達彦
03. 油症の健康影響に関する疫学的研究…………… 4 7
研究分担者 平田輝昭
研究協力者 高尾佳子, 小野塚大介, 櫻井利彦, 梶原淳睦
04. 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…………… 5 5
研究分担者 石橋達朗
05. 油症検診受診者におけるマイボーム腺の形態…………… 5 6
研究分担者 上松聖典
研究協力者 北岡 隆
06. 油症患者における唾液の性状に関する研究…………… 6 0
研究分担者 吉富 泉
研究協力者 川崎五郎
07. 油症患者における骨密度の解析…………… 6 2
研究分担者 岩本幸英
研究協力者 福士純一
08. カネミ油症検診者の体重減少と成長ホルモン・骨密度の関係、及び
CK・アルドラーゼの経年変化について…………… 6 6
研究分担者 吉村俊朗
研究協力者 川崎涼子

09. 油症における免疫機能に関する研究…………… 7 6
 研究分担者 辻 博
10. 油症患者における血中Surfactant proteinに関する検討…………… 8 1
 研究分担者 中西洋一, 徳永章二
 研究協力者 濱田直樹
11. 油症認定患者におけるIL-26の検討…………… 8 7
 研究分担者 宇谷厚志
 研究協力者 鍬塚 大
12. 油症認定患者におけるIL-33の検討…………… 9 2
 研究分担者 宇谷厚志
 研究協力者 峯 嘉子
13. アダパレン臨床試験の概要…………… 9 7
 研究分担者 内 博史, 今福信一
 研究協力者 里村暁子, 古賀沙緒里
14. 油症曝露による継世代健康影響に関する研究
 - 油症患者から出生した児のアレルギー性疾患発症に関する検討…………… 1 0 1
 研究分担者 月森清巳
15. 油症患者血液中のPCDF類実態調査…………… 1 0 6
 研究分担者 平田輝昭
 研究協力者 梶原淳睦, 平川博仙, 堀 就英, 高橋浩司,
 村田さつき, 新谷依子, 小木曾俊孝, 竹中重幸,
 飛石和大, 塚谷裕子, 宮脇 崇, 櫻井利彦,
 高尾佳子, 世良暢之, 堀川和美, 戸高 尊
16. 油症患者血液中PCB等追跡調査における分析法の改良および
 その評価に関する研究…………… 1 1 3
 研究分担者 平田輝昭
 研究協力者 梶原淳睦, 平川博仙, 堀 就英, 小木曾俊孝,
 飛石和大, 宮脇 崇, 戸高 尊, 飯田隆雄
17. カネミ油症患者のダイオキシン類の体内負荷量変化率と
 AhRのSNPの関係に関する研究…………… 1 2 0
 研究分担者 赤羽 学
 研究協力者 松本伸哉, 今村知明, 神奈川芳行

18. 油症患者におけるAhR遺伝子多型に関する研究……………	1 2 5
研究分担者 赤羽 学	
研究協力者 松本伸哉, 今村知明, 神奈川芳行, 古江増隆, 内 博史	
19. 大脳感覚認知機能の標準化解析法の開発……………	1 3 3
研究分担者 林信太郎	
研究協力者 吉良潤一, 大八木保政	
20. 「クロレラ服用と血中ダイオキシン濃度との関連」の検証解析……………	1 3 7
研究分担者 徳永章二	
21. ダイオキシンが大腸上皮細胞に与える影響……………	1 4 4
研究分担者 江崎幹宏	
研究協力者 東 晃一	
22. PCB101代謝に関与する新たなチトクロムP450分子種の解明……………	1 4 6
研究分担者 古賀信幸	
研究協力者 太田千穂	
23. 2, 3, 7, 8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin による leukotriene B4 蓄積の毒性学的意義の検討……………	1 5 1
研究分担者 山田英之	
研究協力者 石井祐次, 武田知起	
24. ダイオキシン長期投与による末梢神経伝導速度に対する作用の解析……………	1 5 8
研究分担者 吉村 恵	
研究協力者 謝 篤傑	
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表……………	1 5 9

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 古江増隆 九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野 教授

研究要旨 油症は polychlorinated biphenyl (PCB) と polychlorinated dibenzofuran (PCDF) の混合中毒である。2002 年度の全国検診時より PCDF を含めた血液中ダイオキシン類濃度検査が始まり、2004 年、2,3,4,7,8-PCDF に関する項目を追加した新しい診断基準を作成した。また 2012 年 12 月に国からの要請を受け、同居家族認定者に関する条件を追補した。2012 年度に新たに認定された 41 名、同居家族認定者と認定された 171 名を含めると、2013 年 12 月末における全認定患者数は 2,251 名であった。油症患者の症状を把握し、その症状とダイオキシン類濃度や各種検査項目との関連性について解析し、ダイオキシン類が生体へ及ぼす慢性の影響を検討した。また、体内に残存するダイオキシン類の改良測定方法・排泄方法や、様々な症状を緩和する方法を開発するために基礎的研究を行った。油症の諸症状を軽減する目的で実施したアダパレンの外用試験の結果を検討した。認定患者追跡調査実施のための調査ファイルの基盤整備を進めた。2012 年度油症一斉検診受診者 664 名の情報収集・管理を行い所見を把握した。歯科検診・眼科検診で、油症に特徴的な所見について検討した。血液中ダイオキシン類濃度を測定し解析した。骨密度・自己抗体検査・血中 Surfactant Protein・IL-26・IL-33 などについてダイオキシン類濃度との相関を検討した。ダイオキシン類の継世代影響を検討するために、次世代のアレルギー性疾患発症について検討した。Arylhydrocarbon Receptor (AhR) 遺伝子多型とダイオキシン類の半減期との関係、油症患者健康実態調査 (2008 年度実施) の症状との関係を解析した。大脳感覚認知機能の解析方法の標準化を行った。クロレラ内服の臨床試験のデータを検証解析した。基礎的研究では、1) ダイオキシンが大腸上皮細胞に与える影響についての研究、2) PCB101 代謝に関与する新たなチトクロム P450 分子種の解明、3) 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin による leukotriene B4 蓄積の毒性学的意義の検討、4) ダイオキシン長期投与による末梢神経伝導速度に対する作用の解析などを行った。また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平成 26 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作成した。最後に研究を通じて明らかになった様々な事実については患者への広報のため、パンフレットや油症新聞とし、発行している。また論文化したものは、日本語、英語でホームページに掲載している。

A. 研究目的

PCB と PCDF の混合中毒である油症が発生して 45 年が経過した。油症は人類が PCB とダイオキシン類を直接摂取した、人類史上きわめてまれな事例である。ダイオ

キシン類が人体にこれほど長期間にわたって及ぼす影響については明確になっていない。2002 年度の全国一斉検診にて生体内に微量に存在する PCDF の測定が始まり 11 年が経過した。蓄積したデータを解

析し、生体内でのダイオキシン類濃度の推移、油症患者の症状、検診検査項目との関連性について解析・検討を行い、これらの化学物質が油症の症状形成にいかに関与したかを確認する。

また、体内に残存するダイオキシン類の改良測定方法・排泄方法や、様々な症状を緩和する方法について開発するために、ダイオキシン類の患者生体内での半減期、代謝動態に対する解析や、基礎的研究も継続する。

(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. 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。

6. 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、油症新聞の発行、あるいは直接書面で情報を患者に伝達した。また、患者集会で説明をする。

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. 臨床試験の解析

油症患者の様々な症状を軽減するために臨床試験を施行したが、現在その結果を解析中である。

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平成 26 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。

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 PCBs, PCQ や PCDF を含めたダイオキシン類を把握するために、血中濃度分析を行う。患者の症状、検査結果と血中ダイオキシン類濃度との相関について分析、検討する。

3. 油症の次世代に及ぼす影響に関する検討を行う。

4. 油症原因物質などの体外排泄促進に関する研究を行う。

5. 油症発症機構に関する基礎的研究を行う。

C. 結果および考察

1. 油症相談員制度

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、高齢化に伴い健康に対する不安を抱く認定患者の健康相談を行うために、2002 年に油症相談員事業を開始し、継続している。

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/kakenhouku/index.html> にそれぞれ掲載している。

3. 油症認定患者追跡調査およびデータベースの構築

研究班申請手順に従い、油症検診データ、油症患者実態調査データを許可を得て入手した。現在、データファイルの照合、油症相談員担当地区での認定患者現状調査を終了し、その結果をもとに相談員情報に基づいた油症認定患者の一元化ファイルを作成した。現在、生死確認、死因調査のための最終調査基盤ファイルの構築を進めている。しかし、昨今の個人情報保護法の強化のため、住民票取得に困難が予想されるので、現在、同意書の取得に向け、具体的方法を関係機関と協議している状況にある。油症一斉検診受診者の検診電子データの維持管理及び「全国油症検診集計結果」報告を継続的に実施している。2013 年度データベースには認定患者、1986 年度から 2012 年度検診までの検診受診者ならびに油症外来での検診情報を含めた 1774 名（認定＋未認定検診受

診者）が登録されている。

4. 患者の実態把握と情報発信に関する研究

カネミ油症患者の意見を伺いつつ、平成 26 年度の健康実態調査票及びカネミ油症に関する啓発パンフレット案の作成を行った。カネミ油症に関する研究と連動して、患者の実態把握と情報発信を行うことが重要と考えられた。

5. 油症患者の臨床症状を軽減するための臨床試験

1) アダパレン臨床試験の概要

油症患者 15 名を対象に、尋常性痤瘡に有効であるアダパレン（ディフェリンゲル[®]）外用の効果を検討した。15 名全員が 12 週間の外用を終了し、重大な有害事象は発生しなかった。他覚的皮膚症状重症度では、面疱は重症例ではほとんど改善を認めなかったが、中等症、軽症では 1 段階程度の改善が認められた。痤瘡様皮疹は 3 例では開始時から症状を認めなかったが、多くの症例で 1 段階から 2 段階の改善を認めた。いずれも増悪した例はなかった。全般改善度では悪化した例はなく、6 例で不変、その他は軽快あるいはかなり軽快と判断された。満足度はすべての質問項目で比較的高く、一定の効果を実感したことが推察された。

2) 治頭瘡一方内服試験

2013 年に行った治頭瘡一方の内服試験は終了し、現在結果を解析中である。

6. 油症患者検診結果

2012 年度に新たに認定された 41 名、同居家族認定者と認定された 171 名を含めると、2013 年 12 月末現在における全認定患者数は 2,251 名であった。2012 年度の油症一斉検診は、664 名が受診し、認定者は 415 名 (62.5%)、未認定者は 249 名 (37.5%)、性別では、男性は 311 名 (46.8%)、女性は 353 名 (53.2%) であった。年齢階級別では、70～79 歳 (24.1%) が一番多く、次

いで、60～69 歳 (21.7%)、50～59 歳 (21.5%) の順で、50 歳以上は全体の 81.6%であった。自覚症状で最も訴えが多かったのは全身倦怠感で 7 割以上であった。他覚所見では、肝・胆・脾エコーの有所見率が最も高かった。2013 年度の福岡県における油症一斉検診で眼科の受診者は 276 名であり、過去 5 年間では最多であった。自覚症状では眼脂過多を訴えるものが多かったが、その程度は軽く、油症の影響とは考えにくかった。他覚所見として慢性期の油症患者において診断的価値が高い眼症状である眼瞼結膜色素沈着と瞼板腺チーズ様分泌物は観察できなかった。2013 年度の長崎県における油症一斉検診で眼科を受診した 132 名について、マイボーム腺の欠損の程度をマイボスコアとして 13 段階にスコアリングした。マイボスコアと年齢及び血中 PeCDF 濃度の相関を重回帰分析で検討した。その結果、油症患者におけるマイボーム腺欠損の程度には年齢が関与するが、血中 PeCDF 濃度は関与しなかった。患者の高齢化とともに、油症特有の症状に、加齢に伴う症状が加わる傾向にある。今後、注意深く観察を続ける必要がある。

7. 油症患者における唾液の性状に関する研究

油症地区における唾液の性状について検討するために、2012 年度長崎県地区における検診の際に唾液を採取し分析可能であった症例についてメタボローム解析を行った。121 種の代謝産物が同定され、対照と比較して平均して 2 倍以上の値を示したものが 38 産物、うち 4 倍以上の値を示したものが 11 産物みられた。高い値を示した代謝産物のなかにはアミノ酸が多く含まれており、唾液腺細胞におけるプロテアーゼ活性の上昇との因果関係が示唆された。

8. 油症患者における骨密度の解析

2011 年度全国油症一斉検診の受診者 460

名において骨密度を測定し、ダイオキシン類濃度との関連について検討した。女性の 35.0%、男性の 4.9%に YAM%70 未満の骨密度低下を認め、骨粗鬆症と判定された。末梢血ダイオキシン類濃度と骨密度との関連を解析すると、複数の異性体においてダイオキシン類濃度と骨密度との間に正の関連を認めた。

9. カネミ油症検診者の体重減少と成長ホルモン・骨密度の関係、及び

CK・アルドラーゼの経年変化について

血清クレアチン・キナーゼ値や血清アルドラーゼ値の異常率は年々低下している。2009 年から 2013 年の長崎県カネミ油症検診者で検討した。身長、体重、前腕骨骨密度と踵骨強度を測定し、骨型酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ、血清骨型アルカリフォスファターゼ、尿中血清 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチドと血液 PCB 濃度、血液 PCQ 濃度との関係を検討した。男性では低身長、低体重を認めた。骨の種類により PCB 等の骨への影響が異なる可能性がある。PCB は踵強度を低下させる可能性があるが、ソマトメジン C は閉経後女性の前腕骨骨密度と正の相関関係をしめしている。その影響に関しては、今後検討が必要である。

10. 油症における免疫機能に関する研究

2013 年度福岡県油症一斉検診を受診し、免疫機能検査に同意が得られた 276 例について抗 SS-A/Ro 抗体および抗 SS-B/La 抗体を測定し、血中 PCB 濃度との関連について検討した。抗 SS-A/Ro 抗体を油症患者 11 例、未認定患者 1 例に、抗 SS-B/La 抗体を油症患者 3 例に認めた。基準値を超えるものは、抗 SS-A/Ro 抗体を油症患者 9 例、未認定患者 1 例に、抗 SS-B/La 抗体を油症患者 3 例に認めた。抗 SS-A/Ro 抗体は血中 PCB 高濃度油症患者において血中 PCB 低濃度患者と出現頻度に差をみなかったが、抗 SS-B/La 抗体は血中 PCB

高濃度油症患者のみに認められ、低濃度患者にみられなかった。

1 1. 油症患者における血中 Surfactant protein に関する検討

肺サーファクタントは、肺胞表面を覆って肺胞の虚脱を防ぎ、呼吸を円滑に進行させている物質で、リン脂質と 4 種類の特異蛋白 Surfactant Protein (SP)-A、B、C、D からなり、中でも SP-A と SP-D は、気道-肺胞系における生体防御作用などの機能ももっており注目されている。血中 SP-A、D 濃度は既に間質性肺炎の疾患マーカーとして臨床でも使用されている。我々はこれまでの検討で、Benzo[a]pyrene 投与マウスモデルにて SP-D がクララ細胞や II 型肺胞上皮細胞で高発現していること示した。今回、油症患者血中の SP-A、SP-D の濃度を測定し、油症患者の呼吸器症状、ダイオキシン類の濃度との関連を統計学的に解析した結果、SP-D 濃度と咳嗽、喀痰といった症状、また SP-A 濃度と一部のダイオキシン類の濃度に有意な関連が認められた。

1 2. 油症認定患者における IL-26 の検討

Th17 細胞が新規のヘルパー T 細胞サブセットのひとつとして報告され、この細胞の分化にダイオキシン類の受容体である Aryl hydrocarbon receptor が関与していることが報告されている。さらに、長崎県玉之浦地区油症認定患者において、血清中 IL-17 値の上昇が確認されている。今回我々は Th17 細胞と深い関わりをもつサイトカインの一つである IL-26 に関して検討を行った。その結果、油症認定患者 29 名、健常人 28 名において血清中 IL-26 はそれぞれ 34.08 ± 30.45 pg/ml、 67.9 ± 59.7 pg/ml であり、有意差をもって油症認定患者血清中での IL-26 の減少がみられた。

1 3. 油症患者における IL-33 の検討

以前、長崎県五島油症認定患者において、血清中 IL-1 β 値の上昇を見出した。今回、新しいインターロイキンであり IL-1 family に属する IL-33 に関して検討を行った。その結果、油症認定患者 31 名、健常人 31 名において血清中 IL-33 はそれぞれ 8.758 ± 1.174 pg/ml、 6.774 ± 0.721 pg/ml であり、油症患者でやや高値であった。しかし、統計上の有意差は認めなかった ($p=0.155$)。

1 4. 油症曝露による継世代健康影響に関する研究

- 油症患者から出生した児のアレルギー性疾患発症に関する検討 -

カネミ油症発生後に油症患者（母体）から出生した児のアレルギー性疾患（気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アトピー性鼻炎）の発症と母体血中ダイオキシン類濃度との関連について検討した。油症発生後に油症患者 64 例より出生した児 117 例のなかで、気管支喘息は 11 例 (9.4%)、アトピー性皮膚炎は 16 例 (13.7%)、アレルギー性鼻炎は 11 例 (9.4%) に認められた。母体の血中ダイオキシン類濃度と児の気管支喘息およびアトピー性皮膚炎の発症との関連はなかったが、母体の血中ダイオキシン類濃度が 10 倍増加すると児のアレルギー性鼻炎の発症リスクは 0.37 倍に低下する傾向 ($p=0.080$) を示した。これらの成績から、カネミ油症患者から出生した児では一般健常人と比較して気管支喘息有病率が高く、逆にアレルギー性鼻炎有病率は低い傾向にあることが示された。また、高濃度の母体ダイオキシン類曝露では児のアレルギー性鼻炎の発症リスクは低下する可能性があることが示された。今後、油症患者から出生した児のアレルギー性疾患の発症状況を正確に、かつ、より多くの症例で把握することによって、油症曝露と次世代のアレルギー性疾患発症との関連を明らかにすることが重要であると考えられた。

15. 油症患者血液中の PCDF 類実態調査
油症診定および治療の基礎資料作成のため、油症一斉検診受診者の中で血液中ダイオキシン類検査希望者の血液中ダイオキシン類濃度を測定した。平成 24 年度（2012 年）の血液中ダイオキシン類濃度測定対象は、未認定者 249 名と油症認定患者のうち初回及び過去 3 年以内に測定歴の無い認定患者 139 名であった。平成 24 年度に血液中ダイオキシン類濃度を測定した油症認定患者の平均総 TEQ（WHO2005）は 68pg TEQ/g lipid、2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度の平均は 110pg/g lipid であった。平成 13 年から 24 年の 12 年間に血液中ダイオキシン類検査を実施した油症認定患者の実数は 752 名で前年度と比べ 49 名増加し、油症認定患者 2, 184 名（平成 24 年度末現在）の約 34.4% の血液中ダイオキシン類濃度を測定した。内訳は男性 364 名、女性 388 名、平均年齢は 68.4 歳、血液中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度の平均は 134pg/g lipid であった。受診認定患者の血液中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度の分布は 2.7~1,792pg/g lipid と広範囲であるが、約 50% の患者は 50pg/g lipid 以下であった。また、男性より女性の方が血液中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度が高い傾向にあった。

16. 油症患者血液中 PCB 等追跡調査における分析法の改良およびその評価に関する研究

油症認定患者の血液中水酸化 PCB (OH-PCB) 濃度を測定するため血液中ダイオキシン及び PCB 類一斉分析法を再検討し、OH-PCB 類を同時に測定できる分析法を開発した。本分析法を用い平成 22 年度油症一斉検診の油症認定患者（総数 230 名）の一部（183 名）の血液中 OH-PCB 濃度を測定した結果、油症認定患者の血液中総 OH-PCB 濃度は一般人の 3.4~19 倍であることが明らかになった。油症認定患者の血液中 OH-PCB とダイオキシン、PCB 類濃度との関連を解析したところ、OH-PCB と

PCB 濃度には正の関係が認められたが、OH-PCB と PCDD/DF の濃度には有意な関係は認められなかった。

17. カネミ油症患者のダイオキシン類の体内負荷量変化率と AhR の SNP の関係に関する研究

平成 23 年度に油症患者を対象に AhR の SNP (一塩基多型) に関する調査が実施された。ダイオキシン類は AhR と結合し、チトクローム P450 などの解毒酵素を産生することが知られている。その SNP と半減期の関係を確認した。T/T 型は人数が少なく、状況が確認できなかった。C/C 型と C/T 型間の比較では、C/T 型の患者の方が半減期が長いという結果であった。両型間での半減期の差が SNP よるものかは今後の検討が必要である。

18. 油症患者における AhR 遺伝子多型に関する研究

平成 23 年度に油症患者を対象に AhR の SNP (一塩基多型) に関する調査が実施された。ダイオキシン類は AhR と結合し、チトクローム P450 などの解毒酵素を産生することが知られている。本研究で SNPs と疾患の関係を調査したところ、T/T 型の女性の年齢分布が、男性や他の遺伝子型と異なっていた。さらに、T/T 型の女性では重篤な疾患の人数が少なかった。T/T 型の女性の年齢分布が異なるのは、既に死亡しているのではないかと推測された。

19. 大脳感覚認知機能の標準化解析法の開発

PCB, PCDF, dioxin による神経障害は感覚神経障害が主であり、末梢神経障害によるものと考えられている。油症患者では、末梢神経障害の客観的指標であるアキレス腱反射の低下を認める人数は経時的に減少する一方、自覚的感覚異常は増加しており、客観的感覚障害と自覚的感覚障害に乖離がある。この一因として大脳レベルの感覚認知機能の変化が考えられる。

昨年度は、手触り(テクスチャー)弁別課題を用いて得られた脳磁界反応を記録することにより、大脳レベルの感覚認知機能に関わる脳活動を客観的に捉える研究を行ったが、今年度は、個人間の比較を可能にするため、解析方法の標準化を行った。方法：対象は健常成人 10 名。テクスチャーを実験的に再現した刺激を用いて右母指を刺激し、テクスチャー弁別課題に伴う刺激誘発脳磁界を同定した。MNE 法による電流源推定を行い、MRI から抽出した脳表上に重畳した。ソフトウェア (FreeSurfer) を用いて、個々人の脳表を標準脳表に形態変換し、活動部位を比較した。共通する活動部位を関心領域とし、その時系列信号を詳細に解析した。結果：刺激によって低周波 (5 Hz 以下) の脳磁界が誘発された。脳表の標準化を行い比較したところ、右大脳半球の二次体性感覚野 (SII) に共通した活動部位を認めた。SII の活動は、刺激の弁別をしている時はしていない時に比べて増大していた。結論：脳磁図による計測、MNE 法と FreeSurfer を用いた解析手法によって、健常者に共通するテクスチャー弁別に関わる脳領域を同定することができた。今回確立した解析手法は、油症患者と健常者の比較に有用であり、油症患者における異常感覚の病態解明への寄与が期待される。

20. 「クロレラ服用と血中ダイオキシン濃度との関連」の検証解析

カネミ油症患者がクロレラを服用すると血中ダイオキシン濃度が減少したという主張がなされた。本研究ではこの根拠となるデータを解析し、主張の妥当性を検証した。解析の結果、クロレラ服用後の血中ダイオキシン類濃度 (脂質ベース) 減少を示す明確な結果は得られなかった。一部のダイオキシン類では血中濃度が増加した可能性が示唆されるなど、解釈しがたい解析結果も得られた。

21. 油症発症機構と PCB/ダイオキシン類に関する基礎的検討

1) ダイオキシンが大腸上皮細胞に与える影響

ダイオキシンが大腸上皮細胞に与える影響を研究するために、ヒト結腸癌由来細胞株 HCT-116 ならびに MUTYH 関連ポリポーシスモデルを用いて大腸癌に対する化学予防効果を有する celecoxib と 2,5-dimethyl-celecoxib (DMC) の腫瘍抑制効果を検討した。両薬剤は Wnt/ β カテニン系を介した細胞増殖抑制とアポトーシス亢進により腫瘍抑制効果を発揮した。さらには MUTYH 関連ポリポーシスモデルにおいて腫瘍数ならびに腫瘍径が抑制されることを確認した。今後は大腸炎症から腫瘍発生の過程におけるダイオキシンの関与を検討したい。

2) PCB101代謝に関与する新たなチトクロム P450 分子種の解明

PCB52、PCB101 および PCB149 は、phenobarbital (PB) 誘導性チトクロム P450 (CYP2B) により代謝され、主に meta 位が水酸化される。一方、PB は CYP2B 酵素以外にも CYP3A 酵素も誘導することが知られている。当研究室では昨年までに PCB149 のラット肝ミクロゾーム (Ms) による代謝が CYP2B 酵素だけではなく、CYP3A 酵素によっても触媒されることを明らかにした。そこで本研究では PCB101 代謝における CYP3A 酵素の関与を明らかにするため、CYP3A 誘導剤 (DEX: dexamethasone) と CYP3A 阻害剤 (KCZ: ketoconazole) の効果を調べた。PCB101 は、主に 3'-OH 体へと代謝されるが、その他 4'-OH 体と 3',4'-diOH 体も生成される。その結果、DEX 前処理ラット肝 Ms では、3'-OH 体が未処理ラット肝 Ms の 18 倍に増加し、新たに 3',4'-diOH 体の生成も見られた。次に、KCZ を添加したところ、25 μ M で 3'-OH 体の生成が約 40% までに阻害された。以上の結果から、PCB101 の 3' 位水酸化において、ラット CYP2B1 だけではなくラット CYP3A1 も強く関与することが明らか

になった。

3) 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin による leukotriene B4 蓄積の毒性学的意義の検討

昨年度までの研究により、2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) がラット肝臓において leukotriene (LT) B4 合成系の亢進を介して LTB4 を蓄積させる可能性を見出した。引き続き本年度は、この毒性学的意義の検討を行った。メタボローム解析の結果、昨年度までの成果と一致して、TCDD 曝露により肝臓において LTB4 増加ならびに LTC4 減少が示唆され、LTB4 の増加の程度はおおよそ 20 倍程度と推測された。さらに、LTB4 作用のマーカーである myeloperoxidase (MPO) 活性が TCDD 曝露により有意に増加し、LTB4 の肝への蓄積を支持した。続いて、LTB4 増加の毒性学的意義を検討するため、LTB4 を充填した浸透圧ポンプを腹腔内に埋め込むことで LTB4 を持続的に処理し、ダイオキシンと同様の毒性が生じるか否かを解析した。その結果、LTB4 持続注入により、肝 MPO 活性が TCDD 曝露時と同程度にまで増加し、肝において LTB4 作用が生じていることが確認された。しかし、TCDD において認められる肝肥大、胸腺萎縮ならびに体重増加抑制は LTB4 処理では出現しなかった。以上の結果から、少なくともこれらの毒性指標で見る限り、LTB4 はその発現決定因子ではないことが示唆された。

4) ダイオキシン長期投与による末梢神経伝導速度に対する作用の解析

ダイオキシンを単回投与したラットの Aβ 線維では伝導速度の有意な低下が見られた。この低下は長期投与を行ったラットと有意な差は見られなかった。次に Aδ および C 線維の伝導速度について比較したが有意な差は見られなかった。

22. 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平成 26 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作成した。

D. 結論

検診結果では、全科とも患者の高齢化に伴い、油症特有の症状に加齢による影響が伴っていた。血中ダイオキシン類濃度測定が開始してから 11 年経過し、結果の蓄積、解析が進んでいる。2012 年度は、ダイオキシン類濃度と骨密度・自己抗体検査(血中 Surfactant Protein・IL-26・IL-33 などの相関について検討を行った。

ダイオキシン類の継世代への影響を検討するために、次世代のアレルギー性疾患発症について検討した。

油症患者の PeCDF 血中レベルの時間的変化の解析、2008 年度に実施された油症患者実態調査の結果と PeCDF 濃度の測定結果を用いた調査項目や症状と PeCDF 濃度の関係の解析も進めている。

基礎的研究では、ダイオキシンが大腸上皮細胞に与える影響や PCB101 代謝に関与する新たなチトクロム P450 分子種の解明、2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin による leukotriene B4 蓄積の毒性学的意義、ダイオキシン長期投与による末梢神経伝導速度に対する作用などについて、知見が累積してきている。

このように、継続的に油症患者の臨床症状を把握しダイオキシン類濃度との関連を分析・評価、また基礎研究でダイオキシンが生体に及ぼす影響・作用機序を研究することにより、総合的にダイオキシン類(短期・長期)暴露による影響の解明、また新しい治療薬の発見・開発につながると考える。

E. 健康危険情報

なし。

分担研究報告書

患者の実態把握と情報発信に関する研究

研究代表者 古江増隆 九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野 教授

研究要旨 カネミ油症患者の意見を伺いつつ、平成 26 年度の健康実態調査票及びカネミ油症に関する啓発パンフレット案の作成を行った。カネミ油症に関する研究と連動して、患者の実態把握と情報発信を行うことが重要と考えられた。

A. 研究目的

平成 24 年に「カネミ油症患者に関する施策の総合的な推進に関する法律」が成立し、平成 25 年度からカネミ油症患者の健康実態調査が開始されることとなった。当研究班においては、油症患者の健康管理や健康への影響を明らかにするため、関係自治体と連携して、油症検診を実施している。患者の意見を踏まえつつ、健康実態調査票の検討を行い、油症検診や研究に活用することを目的とした。併せて、これまでの研究成果の普及啓発のためのパンフレットの作成を行い、カネミ油症の理解の促進を図ることを目的とした。

B. 研究方法**(1) 健康実態調査票の作成**

平成 20 年度に厚生労働省が実施した健康実態調査票を元に、これまでの研究成果や今後の検診・研究への活用、調査に協力する患者の意見や利便性を踏まえつつ作成した平成 25 年度の調査票について、調査に協力する患者の意見や利便性を踏まえつつ、必要な修正を行う。

(2) カネミ油症に関する啓発パンフレットの作成

これまでに、油症研究班では、患者向けに「油症の検診と治療の手引き」を作成し

たほか、平成 20 年度の健康実態調査に伴い、患者団体等の要請を受け、医療機関連携の促進、啓発を目的に「油症の現況と治療の手引き」を作成してきた。

カネミ油症患者に関する施策の推進に関する基本的な指針（告示）に対応し、これまでに油症研究班が作成した手引きに、最新の研究成果、医学的知見等を盛り込むとともに、患者の意見を踏まえて、カネミ油症に関する啓発パンフレットを作成する。

C. 研究結果及び考察**(1) 健康実態調査票の作成**

平成 20 年度の健康実態調査票と平成 25 年度の健康実態調査票の変化を表 1 に示す。平成 25 年 10 月に油症相談員等が、電話又は対面で、254 名の患者の意見の聴取を行った結果について、平成 26 年 1 月に 23 名の患者にご協力頂いた油症対策委員会で平成 26 年度の健康実態調査の方針を検討した結果を表 2 に示す。表 2 を踏まえて作成した平成 26 年度健康実態調査票（案）を資料 1 に示す。

油症対策委員会では調査方針について概ね理解が得られたが、カネミ油症の継世代影響等の研究の継続が必要との意見があった。

(2) カネミ油症に関する啓発パンフレットの作成

平成 26 年 1 月に 23 名の患者にご協力頂いた油症対策委員会で意見を伺い作成したカネミ油症に関する啓発パンフレットの案を資料 2 に示す。

参加者からは、医療従事者への理解の促進の必要性が指摘されたことから、効果的な啓発方法について、引き続き検討する必要がある。

E. 結論

カネミ油症患者の意見を伺いつつ、平成 26 年度の健康実態調査票及びカネミ油症に関する啓発パンフレット案の作成を行った。

カネミ油症に関する研究と連動して、患者の実態把握と情報発信を行うことが重要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1. 平成 20 年度と 25 年度の健康実態調査票の変化

項目	問数	平成20年度 内容	問数	平成25年度 内容
現在行っている治療・療法について	8	服薬、注射、漢方、健康食品等の内容と効果を確認	0	—
これまでにを行ったことのある治療・療法について	8	副作用、期待した効果等を確認	0	—
この1年間の治療状況について	0	—	2	受診状況、治療状況の確認
生活習慣	9	運動量、飲酒量、喫煙量、睡眠時間等を確認	7	左記に加え、漢方、健康食品の使用状況について確認
健康・悩み・ストレス	7	健康上気になる点、ストレスの有無等を個別に確認	1	悩みやストレスがある場合に該当する項目を選択
介護	5	介護状態について確認	4	介護状態について確認
受療券の状況	2	所持、利用状況	3	所持、利用状況の他、受療券が使用できる医療機関の希望を確認
これまでに係ったことのある疾患について	23	がん～その他	23	症状の選択選択項目を増やし、選びやすくした。
その他自由記載	1	言い足りないこと等	1	同左
油症発症当時の家族状況	11	氏名、同居、摂取、認定、生死、喫煙歴等を確認	0	—
現在の家族の状況	11	氏名、同居、摂取、認定、生死、喫煙歴等を確認	0	—
亡くなった方の状況	1	自由記載	0	—
記入者の子どもの状況	7	氏名、生年月日、婚姻、子どもの子の数等	0	—
記入者の孫	9	氏名、生年月日、婚姻、子どもの子の数等	0	—
油症発症からこれまでの症状	1	全身の痛み、手足の痛み等67肢から選択	1	これまでに罹った疾患の項目のその他の病気・症状の項目で確認
子どもの症状	1	呼吸困難、黒い皮膚等62肢から選択	0	—
孫の症状	1	呼吸困難、黒い皮膚等62肢から選択	0	—
その他	2	油症検診の受診状況、相談員についてのアンケート	0	—
問数	107		42	患者の負担を軽減する要請があり、問数、ページ数ともに縮小し、ほとんどの質問を選択制にした。
ページ数	61		22	

表 2. 患者の主な意見と対応

		主なご意見	油症対策委員会を踏まえた対応
問 1	生活習慣(7)	健康食品や漢方薬を多用したり、変更しているので回答しづらい	摂取頻度は聞かず、常用の定義を分かりやすく記載して聞くようにする。
問 2	悩みやストレス	回答が難しい	変更無し(国民生活基礎調査 健康票との比較、過去の悩みやストレスを記憶するのは困難)
		過去の悩みやストレスについても聞いて欲しい	
問 3	介護や日常生活動作	回答が難しい	可能な範囲で工夫を検討(平成 20 年度の調査票に合わせた調査項目)
問 4	1 年間の治療状況	過去の治療状況も聞いて欲しい	過去の治療状況を記憶するのは困難と考えられることから、過去の治療状況は追加しない。過去の病名は問 6 で調査。
		多くの治療を受けたり、入院を繰り返しており、回答が難しい	1年間の治療状況については、注釈であらゆる病名での受診頻度であることを説明する。 油症検診については、別の問にする。
問 6	症状・病名に関するもの	過去と現在を分けるべき(年代別に調査項目を変えるべき)	毎年同じ調査を行う必要性から、調査項目は変えない(これまでにかった病名・症状を聞く)。 医師の診断を受けているものや最も心配なものを記載できるようにする。 (◎および自由記載欄の活用)
		症状と診断名を区別すべき	
		症状の強さや影響も調査すべき	
		症状・病名の選択肢を増やすべき	
		検診項目との連携を図るべき	
	妊娠・出産の質問は、患者への配慮が足りない。回答欄が足りない。高齢者では不要。	回答欄を増やし、時系列にする。 出産時の出血についても聞く (参考)母子健康手帳の出産の状態の記録 出血量 少量、中量、多量(ml)	
その他	その他	子どもや孫の現状を調査すべき	本人以外の症状等に関するアンケートの評価は難しいため、追加しない

平成26年度健康実態調査票(案)

回 答 欄

●ご本人について記入してください。

(1) 氏名等をご記入ください。

フリガナ				性別	男性 ・ 女性
氏 名					
生年月日	明治・大正・昭和	年	月	日	(現在： 歳)
身 長	cm	体 重	Kg		
お住まいの 住所	都道 府県	市区 町村			
電話番号					

(2) この調査にご記入いただくのはご本人ですか？

ア. はい イ. いいえ

イ. いいえ と答えた方（本調査票の記入者がご本人でない場合）は、以下をご記入ください。

フリガナ

記入者名： _____ (ご本人との関係： _____)

① ご本人が記入できなかった理由について教えてください。

[_____]

② 記入に際し、ご本人の情報などをどのように確認したかおしえてください。

以下のいずれかに○をつけてください。

- | | |
|------------------|--------------------|
| ア. 本人に直接会って聞き取った | エ. 家族に電話で聞き取った |
| イ. 本人に電話で聞き取った | オ. 自分が知っている範囲で記入した |
| ウ. 家族に直接会って聞き取った | カ. その他 (_____) |

- (3) 今後、記入いただいた内容の確認などのために、電話・携帯電話・FAX・電子メール・郵送で直接連絡を取らせていただくことがあります。
連絡方法の希望について以下のいずれかに○をつけてください。

ア. 直接連絡して良い。 ※アの場合は、住所及び電話番号は記載不要です。

イ. 記入したが、連絡先は別のところにしてほしい。

ウ. 代理記入者（前のページの設問（2））に連絡してほしい。

ア. イ. ウ. いずれの場合も、以下の連絡先にご記入ください。

連 絡 先

フリガナ	
氏 名	
郵便番号	
住所	
電話番号	
携帯電話番号	
FAX番号	
電子メールアドレス	@
連絡方法	ア. 電話 ウ. FAX オ. 郵送 イ. 携帯電話 エ. 電子メール

問1 生活習慣について

該当するものに○をつけてください。

- (1) 1日平均どのくらい歩きますか？（農作業・家事など日常動作を含めます）

ア. 90分以上
 イ. 60分以上～90分未満
 ウ. 30分以上～60分未満
 エ. 30分未満

- (2) 運動（スポーツ）をどのくらいしますか？（ウォーキング、ジョギング、体操も含めます）

ア. ほぼ毎日
 イ. 週2～4回程度
 ウ. 週1回程度
 エ. 月1回程度
 オ. ほとんどしていない

- (3) お酒をどのくらい飲みますか？

ア. ほぼ毎日
 イ. 週3～5回程度
 ウ. 週1～2回程度
 エ. 月1～3回程度
 オ. 年1～10回程度
 カ. 飲まない

飲む と答えた方におうかがいします。

1日に飲む量をおしえてください。

⇒ ビール大びんに換算して※1 本くらい

※1 換算方法

	ビール大びん
ビール小びん1本	0.5本
ビール中びん1本	0.8本
日本酒1合（180ml）	1本
ウイスキーダブル1杯	1本
焼酎の水割り（お湯割り）1.5杯	1本

- (4) タバコをどのくらい吸いますか？

ア. 吸う ⇒ 約 年間、1日に約 本吸っている
 イ. やめた ⇒ 約 年間、1日に約 本吸っていたが、 年前やめた
 ウ. 吸わない

- (5) 睡眠時間はどのくらいですか？

ア. 9時間以上
 イ. 8時間以上～9時間未満
 ウ. 7時間以上～8時間未満
 エ. 6時間以上～7時間未満
 オ. 5時間以上～6時間未満
 カ. 5時間未満

(6) 1日の労働時間はどのくらいですか？（家事なども含みます）

ア. 10時間以上	オ. 6時間以上～7時間未満
イ. 9時間以上～10時間未満	カ. 5時間以上～6時間未満
ウ. 8時間以上～9時間未満	キ. 4時間以上～5時間未満
エ. 7時間以上～8時間未満	ク. 4時間未満

(7) 一日平均どれくらいの量の野菜類を食べますか？（最近1ヶ月間の平均を回答して下さい）

ア. 70g未満（1つ未満）	エ. 210g以上270g未満（3～4つ）
イ. 70g以上140g未満（1～2つ）	オ. 270g以上350g未満（4～5つ）
ウ. 140g以上210g未満（2～3つ）	カ. 350g以上（5つ以上）

1つ分 =  =  =  =  =  =  = 

※ 1つ分は約70g

(8) 一日平均どれくらいの量の果物類を食べますか？（最近1ヶ月間の平均を回答して下さい）

ア. 50g未満	ウ. 100g以上150g未満
イ. 50g以上100g未満	エ. 150g以上

1つ分 =  =  =  =  =  = 

※ 1つ分は約100g

(9) 常用しているサプリメント、健康食品あるいは漢方薬がありますか？

ア. ある	イ. ない
-------	-------

ア. ある と答えた方におうかがいします。

常用※1しているサプリメント、健康食品あるいは漢方薬の名称と摂取の効果をおしえてください。

※1 長期間（1年間以上）、定期的（週1回以上）に摂取しているものを記載して下さい。

	ア し不快 と症状 が改善	イ とは思 わな がき いあり ると	ウ その 他
例. 名称： 鉄分サプリメント	ア	イ	ウ
1. 名称：	ア	イ	ウ
2. 名称：	ア	イ	ウ
3. 名称：	ア	イ	ウ
4. 名称：	ア	イ	ウ
5. 名称：	ア	イ	ウ

問2 健康・悩み・ストレスについて

該当するものに○をつけてください。

(1) あなたは現在、日常生活で悩みやストレスがありますか？

ア. ある イ. ない

ア. ある と答えた方におうかがいします。

悩みやストレスの原因としてあてはまるものすべてに○をつけてください。
その中で最も気になる原因の記号を記入してください。

- | | |
|-----------------------|----------------------------------|
| ア. 家族との人間関係 | シ. 妊娠・出産 |
| イ. 家族以外との人間関係 | ス. 育児 |
| ウ. 恋愛・性に関すること | セ. 家事 |
| エ. 結婚 | ソ. 自分の学業・受験・進学 |
| オ. 離婚 | タ. 子どもの教育 |
| カ. いじめ, セクシュアル・ハラスメント | チ. 自分の仕事 |
| キ. 生きがいに関すること | ツ. 家族の仕事 |
| ク. 自由にできる時間がない | テ. 住まいや生活環境
(公害, 安全及び交通事情を含む) |
| ケ. 収入・家計・借金等 | |
| コ. 自分の病気や介護 | ト. その他 |
| サ. 家族の病気や介護 | ナ. わからない |

⇒ 最も気になる原因は ア～ナ のうち

問3 介護や日常生活動作の状況について

該当するものに○をつけてください。

(1) あなたは病院や診療所に入院、または、介護施設に入所中ですか？

ア. はい イ. いいえ

(2) 現在要介護認定を受けていますか？

ア. はい イ. いいえ

ア. はい と答えた方におうかがいします。

現在の要介護度の状況をおしえてください。

- | | |
|----------|----------|
| ア. 要支援 1 | オ. 要介護 3 |
| イ. 要支援 2 | カ. 要介護 4 |
| ウ. 要介護 1 | キ. 要介護 5 |
| エ. 要介護 2 | |

介護が必要となった原因としてあてはまるものすべてに○をつけてください。
 その中で主な原因である記号を記入してください。

- | | |
|------------|---------------|
| ア. 脳血管疾患※1 | ク. 糖尿病※7 |
| イ. 心臓疾患※2 | ケ. 視覚・聴覚障害※8 |
| ウ. がん※3 | コ. 骨折・転倒※9 |
| エ. 呼吸器疾患※4 | サ. 脊髄損傷※10 |
| オ. 関節疾患※5 | シ. 高齢による衰弱※11 |
| カ. 認知症※6 | ス. その他 |
| キ. パーキンソン病 | セ. わからない |

⇒ 主な原因は ア～セ のうち

- ※1 脳出血、脳こうそく、くも膜下出血、脳卒中、その他の脳血管疾患及びその後遺症など
- ※2 狭心症、心筋こうそく、不整脈、心筋炎、その他の心臓疾患
- ※3 すべての部位の悪性新生物（白血病を含む）及び肉腫
- ※4 肺炎、気管支炎、胸膜疾患など
- ※5 関節リウマチ、関節炎、関節の変形、腰痛症
- ※6 アルツハイマー病など
- ※7 糖尿病及び糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症などの合併症
- ※8 緑内障、網膜はくり、難聴など
- ※9 屋内外を問わず、何らかの原因で骨折又は転倒したもの
- ※10 脊髄の機能が傷害されたもの
- ※11 特にこれといった病気と診断されていないものの、老いて体の機能が衰弱したもの

- (3) 以下の動作の左の空欄に介助なしに自分で行うことができるものすべてに○、介助や支えがあればできるものすべてに◎、介助や支えがあってもできないものすべてに×をつけてください。
 ※なお、普段行っていない動作については、行うことを想定して、○◎×をご記入下さい。

せんがん 洗顔	しょくじ じゆんび あとしまつ 食事の準備・後始末（調理を含む）
こうくうせいしき 口腔清拭（はみがきなど）	しょくじ 食事
からだ せいしき 身体の清拭（体を拭う）	ふくやく 服薬（薬をのむ）
せんげつ 洗髪	さんぽ 散歩
きがえ 着替	そうじ 掃除
にゆうよく 入浴	せんたく 洗濯
たいいこうかん きまよ 体位交換・起居（寝返りや体を起こすなど）	かいもの 買い物
はいせつ 排泄（トイレ）	にちじょうかいわ 日常会話

問4 この1年間の治療状況について

該当するものに○をつけてください。

- (1) 現在の受診の頻度はどのくらいですか？

- | | |
|-------------|------------------------------------|
| ア. 入院中 | エ. 数か月に1回程度 |
| イ. 毎週1回以上 | オ. 受診していない |
| ウ. 毎月1～3回程度 | ※治療を受けているすべての病気での受診頻度を総合して記載して下さい。 |

- (2) この1年間の治療の内容をおしえてください。あつたことすべてに○をつけてください。

- | | | | |
|--------------|---|--------|----------------------|
| ア. 手術を受けた | ⇒ | 手術の内容: | <input type="text"/> |
| イ. 入院した | | | |
| ウ. 外来で治療を受けた | | | |
| エ. 油症検診を受けた | | | |

- (3) 油症検診を受診されましたか。

- ア. はい イ. いいえ

イ. いいえ と答えた方におうかがいします。

検診受診に関する案内を受けましたか。

- ア. はい イ. いいえ

イ. いいえ と答えた方におうかがいします。

検診に関する案内があれば、受診されますか。

- ア. はい イ. いいえ

問5 ヨシヨウカンザツジョリョウケン ヨシヨウケン **油症患者受療券（油証券）** ※1 の使用状況について
 該当するものに○をつけてください。

(1) (株) カネミ倉庫が発行している油証券を現在持っていますか。

ア. はい イ. いいえ

(2) 油証券を使用していますか？

ア. はい イ. いいえ

(3) この1年間、油証券を使用せずに受診したことがありますか？

ア. はい イ. いいえ

ア. はい と答えた方におうかがいします。

今後、油証券の使用を希望する医療機関（病院、診療所、歯科、調剤薬局）がありますか？

ア. はい イ. いいえ

ア. はい と答えた方におうかがいします。

油証券の使用を希望する医療機関の所在地と医療機関名をおしえてください。

1. 市町村名：		医療機関名：	
2. 市町村名：		医療機関名：	
3. 市町村名：		医療機関名：	
4. 市町村名：		医療機関名：	
5. 市町村名：		医療機関名：	

※1 油症患者受療券（油証券）を、カネミ倉庫株式会社と契約している医療機関で提示すると、窓口での利用者負担の支払を要することなく、油症に関連する医療を受けることができます。
 なお、油証券を使わずに、油症に関連する医療を受けた場合には、支払った自己負担分を、カネミ倉庫株式会社に請求できます。また、油証券を持っていない方は、必要な場合は、カネミ倉庫株式会社に改めて交付を請求することもできます。

問6 これまでにかかったことのある病気（今かかっている病気・症状も含む）について

該当するものに○をつけてください。小児期の病気については、ご両親にお聞きになってください。分からないところは、できればかかりつけの医師・歯科医師の先生に確認してください。※書き切れなかった場合や特に心配なことなどは問7に記入して下さい。

(1) 悪性腫瘍（がん）にかかったことがありますか？

ア. ある イ. ない

ア. ある と答えた方におうかがいします。

具体的な診断名と治療歴をおしえてください。

	ア なし いた こと と治 が療	イ あし るた 去に こと と治 が療	ウ 現 在 治 療 中	エ そ の 他
例. 診断名： 胃がん	ア	イ	ウ	エ
1. 診断名：	ア	イ	ウ	エ
2. 診断名：	ア	イ	ウ	エ
3. 診断名：	ア	イ	ウ	エ
4. 診断名：	ア	イ	ウ	エ

(2) 脳・精神・神経の病気・症状について、

これまでにかかったことのあるものすべてに○、そのうち医師の診断を受けたものは◎をつけてください。

脳腫瘍	統合失調症※4
脳卒中・脳出血・くも膜下出血※1	幻覚※5
脳梗塞※2	認知症
頭痛	もの忘れ
頭重（頭が重い）	かっとなりやすい・短気
神経痛	その他
知的障害	病気・症状はとくにない
躁うつ病※3	

※1 脳卒中・脳出血・くも膜下出血… 脳機能が強く障害され、突然に意識障害や失語などの症状が起こる

※2 脳梗塞… 脳の血管が閉塞して精神機能に障害が出る。急性で激烈なものは脳卒中と呼ばれる

※3 躁うつ病… 気分の上がり下がりが過剰で日常生活に支障をきたす。またそれを繰り返す

※4 統合失調症… 幻覚や妄想があり、自分の考えや気持ちがあまめられない状態が長く続く

※5 幻覚… ないものがあるように見えたり、聞こえたりする

(3) 自律神経系の病気・症状について、

これまでかかったことのあるものすべてに○、そのうち医師の診断を受けたものは◎をつけてください。

まりつせいていけつあつ※1 起立性低血圧	ふあんしんけいしょう※4 不安神経症
かびんせいちょうしょうこうぐん※2 過敏性腸症候群	じりつしんけいしつちょうしょう※5 自律神経失調症
たかんしょう※3 多汗症	その他
あせで 汗が出にくい	びょうき しょうじょう 病気・症状はとくにない
ふみん 不眠	
※1 起立性低血圧… 急に立ち上がったときにめまいや失神が起こる ※2 過敏性腸症候群… 腸の検査で明らかな異常が認めないが、腹痛や腹部の不快感、便秘や下痢が長く続く ※3 多汗症… 日常生活に支障をきたす発汗 ※4 不安神経症… 不安が強すぎて日常生活に支障をきたす ※5 自律神経失調症… いろいろな自覚症状があるのに検査では異常がみつからない	

(4) 眼の病気・症状について、

これまでかかったことのあるものすべてに○、そのうち医師の診断を受けたものは◎をつけてください。

がんしかた 眼脂過多（めやにが多い）	えんし 遠視
けんぱんせん 瞼板腺（まつげの根元）からのチーズ様分泌物	らんし 乱視
けつまくしろめ 結膜（白目）の色素沈着	じやくし 弱視
はくないしょう 白内障	その他
りやくないしょ 緑内障	びょうき しょうじょう 病気・症状はとくにない
きんし 近視	

(5) 口の中の病気・症状について、

これまでかかったことのあるものすべてに○、そのうち医師の診断を受けたものは◎をつけてください。

ぜつ 舌がん	こうないえん 口内炎になりやすい
しがけいせいふぜん 歯牙形成不全（子どもの時に歯が生えなかった）	むしぼ 虫歯になりやすい
ししゅうびょう 歯周病（歯槽膿漏）	は 歯の知覚過敏（歯がしみる）
しにくえん 歯肉炎（歯ぐきの病気）	えいきゅうし 永久歯（全歯）を早期に失った
がくかんせつしょう 顎関節症（あごの関節の異常）	その他
みかくいじょう 味覚異常	びょうき しょうじょう 病気・症状はとくにない
しにく 歯肉の色素沈着（歯茎が黒い）	

(6) 耳・鼻の病気・症状について、

これまでかかったことのあるものすべてに○、そのうち医師の診断を受けたものは◎をつけてください。

メニエール病※1	蓄膿症
めまい	鼻血がよく出る
中耳炎	鼻血が止まりにくい
真珠腫性中耳炎※2	その他
鼻炎を起こしやすい	病気・症状はとくにない
難聴	
※1 メニエール病… 回転性めまい、耳鳴り、難聴などの症状を繰り返す ※2 真珠腫性中耳炎… 中耳炎を繰り返すうちに起こり、症状は難聴、耳だれ、痛みなど	

(7) 甲状腺の病気・症状について、

これまでかかったことのあるものすべてに○、そのうち医師の診断を受けたものは◎をつけてください。

甲状腺がん	甲状腺機能低下※4
甲状腺腫※1	その他
慢性甲状腺炎※2	病気・症状はとくにない
バセドウ病※3	
※1 甲状腺腫… 甲状腺がはれる ※2 慢性甲状腺炎… 甲状腺の組織に慢性的な炎症が起きる ※3 バセドウ病… 甲状腺ホルモンが過剰に分泌される ※4 甲状腺機能低下… 甲状腺ホルモンの合成及び分泌が低下した状態	

(8) のど・気管支・肺の病気・症状について、

これまでかかったことのあるものすべてに○、そのうち医師の診断を受けたものは◎をつけてください。

肺がん	呼吸困難
肺線維症（慢性間質性肺炎）※1	息切れ
無気肺※2	風邪を引きやすい
肺水腫※3	風邪が治りにくい
肺気腫※4	せき
肺炎	たん
慢性気管支炎	その他
嚙声（声がかれる）	病気・症状はとくにない
※1 肺線維症… 肺が硬くなる ※2 無気肺… 肺がふくらまない、肺に空気が入らない ※3 肺水腫… 肺内に液体成分がたまる ※4 肺気腫… 長年のタバコで息切れが強くなる	

(9) 心臓の病気・症状について、

これまでかかったことのあるものすべてに○、そのうち医師の診断を受けたものは◎をつけてください。

心筋梗塞※1	頻脈（心拍数が増加している状態）
狭心症※2	動悸（異常にドキドキする）
心不全※3	その他
心肥大	病気・症状はとくにない
不整脈（脈がとぶ）	

- ※1 心筋梗塞… 心臓の血管が完全に詰まった状態で、胸が痛い
- ※2 狭心症… 心臓の血管が狭くなり、胸が痛くなる
- ※3 心不全… 心臓が弱った状態で息切れ、足のむくみがある

心臓の病気にかかったことがある方におうかがいします。

過去・現在の治療状況についておしえてください。

- | | |
|-----------------|----------|
| ア. 過去に治療したことがない | ウ. 現在治療中 |
| イ. 過去に治療したことがある | エ. その他 |

ウ. 現在治療中の方は治療方法をおしえてください。

- | | |
|----------------|--------|
| ア. 食事または運動療法のみ | ウ. 注射薬 |
| イ. 内服薬 | エ. その他 |

(10) 高血圧や血管の病気・症状について、

これまでかかったことのあるものすべてに○、そのうち医師の診断を受けたものは◎をつけてください。

高血圧	静脈炎
低血圧	静脈瘤
動脈硬化	その他
動脈瘤※1	病気・症状はとくにない

- ※1 動脈瘤… 動脈の一部が「瘤」＝「こぶ」のように膨らんだ状態

高血圧にかかったことがある方におうかがいします。

過去・現在の治療状況についておしえてください。

- | | |
|-----------------|----------|
| ア. 過去に治療したことがない | ウ. 現在治療中 |
| イ. 過去に治療したことがある | エ. その他 |

ウ. 現在治療中の方は治療方法をおしえてください。

- | | |
|----------------|--------|
| ア. 食事または運動療法のみ | ウ. その他 |
| イ. 内服薬 | |

(11) 肝臓・胆のう・脾臓の病気・症状について、

これまでかかったことのあるものすべてに○、そのうち医師の診断を受けたものは◎をつけてください。

肝臓がん	胆石症
胆のうがん	黄疸
B型肝炎	脾腫（脾臓がはれる）
C型肝炎	その他
肝機能障害	病気・症状はとくにない
胆のう炎	

(12) すい臓の病気・症状について、

これまでかかったことのあるものすべてに○、そのうち医師の診断を受けたものは◎をつけてください。

すい臓がん	その他
すい炎	病気・症状はとくにない
糖尿病	

糖尿病にかかったことがある方におうかがいします。
過去・現在の治療状況についておしえてください。

ア. 過去に治療したことがない	ウ. 現在治療中
イ. 過去に治療したことがある	エ. その他

ウ. 現在治療中の方は治療方法をおしえてください。

ア. 食事または運動療法のみ	ウ. インスリン
イ. 内服薬	エ. その他

(13) 腎臓・膀胱の病気・症状について、

これまでかかったことのあるものすべてに○、そのうち医師の診断を受けたものは◎をつけてください。

腎がん	膀胱結石
膀胱がん	血尿
腎炎	蛋白尿
膀胱炎	その他
腎結石	病気・症状はとくにない
尿管結石	

(14) 食道・胃・腸・肛門の病気・症状について、

これまでかかったことのあるものすべてに○、そのうち医師の診断を受けたものは◎をつけてください。

食道がん	下痢
胃がん	便秘
大腸がん	腹部膨満感（おなかが張る）
大腸ポリープ	痔疾（ぢ）
慢性胃炎	腹痛
胃潰瘍	その他
十二指腸潰瘍	病気・症状はとくにない

(15) 血液・リンパの病気・症状について、

これまでかかったことのあるものすべてに○、そのうち医師の診断を受けたものは◎をつけてください。

白血病	リンパ節の腫大（リンパの腫れ）
悪性リンパ腫	その他
脂質異常症（高脂血症）※1	病気・症状はとくにない
貧血	

※1 脂質異常症… 血液中の中性脂肪やコレステロールの値の上昇

脂質異常症（高脂血症）にかかったことがある方におうかがいします。

過去・現在の治療状況についておしえてください。

- | | |
|-----------------|----------|
| ア. 過去に治療したことがない | ウ. 現在治療中 |
| イ. 過去に治療したことがある | エ. その他 |

ウ. 現在治療中の方は治療方法をおしえてください。

- | | |
|----------------|--------|
| ア. 食事または運動療法のみ | ウ. その他 |
| イ. 内服薬 | |

(16) 男性のみ
ご回答ください。

前立腺・男性機能に関する病気・症状について、
これまでかかったことのあるものすべてに○、そのうち医師の診断を受けたものは◎をつけてください。

前立腺がん	インポテンツ
前立腺肥大	その他
男性不妊（子供ができない）	病気・症状はとくにない

(17) 女性のみ
ご回答ください。

子宮・卵巣・婦人科系の病気・症状について、
これまでかかったことのあるものすべてに○、そのうち医師の診断を受けたものは◎をつけてください。

子宮がん	不正出血
卵巣がん	月経不順
乳がん	過多月経 (月経が多い)
子宮内膜症	過少月経 (月経が少ない)
子宮筋腫	その他
卵巣のう腫	病気・症状はとくにない
月経困難症 (生理痛)	

(18) 女性のみ
ご回答ください。

月経・妊娠・出産に関することについて、おしえてください。

初経	ア. あり	<input type="text"/> 歳	イ. なし
閉経	ア. あり	<input type="text"/> 歳	イ. なし
不妊症	ア. あり		イ. なし
妊娠回数	<input type="text"/> 回		

	妊娠中の異常					出産について							新生児の異常						
	ア とくに なし	イ 切迫 流産	ウ 切迫 早産	エ 妊娠 中毒症※1	オ その他	ア 正 常 分 娩	イ 帝 王 切 開	ウ 早 産	エ 死 産	オ 自 然 流 産	カ 人 工 流 産	キ 出 産 時 の 出 血 量※2	ク そ の 他	ク そ の 他	ア ・ イ ・ ウ を 選 び し た 方 は 出 産 時 期 を 記 入 し て く だ さ い。	ア と く に な し	イ 低 出 生 体 重 児	ウ 先 天 異 常	エ 奇 形
記入例	◎	イ	ウ	エ	オ	◎	イ	ウ	エ	オ	カ	◎ 小 中 多	ク	昭和・平成 58 年 12 月	◎	イ	ウ	エ	オ
1回目の妊娠	ア	イ	ウ	エ	オ	ア	イ	ウ	エ	オ	カ	小 中 多	ク	昭和・平成 年 月	ア	イ	ウ	エ	オ
2回目の妊娠	ア	イ	ウ	エ	オ	ア	イ	ウ	エ	オ	カ	小 中 多	ク	昭和・平成 年 月	ア	イ	ウ	エ	オ
3回目の妊娠	ア	イ	ウ	エ	オ	ア	イ	ウ	エ	オ	カ	小 中 多	ク	昭和・平成 年 月	ア	イ	ウ	エ	オ
4回目の妊娠	ア	イ	ウ	エ	オ	ア	イ	ウ	エ	オ	カ	小 中 多	ク	昭和・平成 年 月	ア	イ	ウ	エ	オ
5回目の妊娠	ア	イ	ウ	エ	オ	ア	イ	ウ	エ	オ	カ	小 中 多	ク	昭和・平成 年 月	ア	イ	ウ	エ	オ
6回目の妊娠	ア	イ	ウ	エ	オ	ア	イ	ウ	エ	オ	カ	小 中 多	ク	昭和・平成 年 月	ア	イ	ウ	エ	オ
7回目の妊娠	ア	イ	ウ	エ	オ	ア	イ	ウ	エ	オ	カ	小 中 多	ク	昭和・平成 年 月	ア	イ	ウ	エ	オ

※1 妊娠中毒症… 現在では妊娠高血圧症候群に名称の変更がなされている
 ※2 出産時の出血量… 母子健康手帳の出産の状態の記録を参考に記入下さい。

(19) 骨・関節の病気・症状について、

これまでかかったことのあるものすべてに○、そのうち医師の診断を受けたものは◎をつけてください。

骨肉腫※1	痛風
今までに骨折したことがある	関節痛
過去1年間に骨折した	骨痛（骨がうずくような痛み）
椎間板ヘルニア	肩こり
骨粗しょう症	腰痛
骨の変形	その他
ガングリオン※2	病気・症状はとくにない

※1 骨肉腫… 腕や脚の大きな骨を侵す、骨のがん
 ※2 ガングリオン… 関節の周辺に生じるこぶ。こぶの中にゼリー状の液体が詰まっている

骨粗しょう症にかかったことがある方におうかがいします。

過去・現在の治療状況についておしえてください。

- | | |
|-----------------|----------|
| ア. 過去に治療したことがない | ウ. 現在治療中 |
| イ. 過去に治療したことがある | エ. その他 |

ウ. 現在治療中の方は治療方法をおしえてください。

- | | |
|----------------|--------|
| ア. 食事または運動療法のみ | ウ. 注射薬 |
| イ. 内服薬 | エ. その他 |

(20) 皮膚・爪の病気・症状について、

これまでかかったことのあるものすべてに○、そのうち医師の診断を受けたものは◎をつけてください。

皮膚がん	湿疹がでやすい
ざ瘡（にきび）	皮膚の掻痒（かゆみ）
毛孔の開大・面皰（毛穴が広がる、黒にきび）	乾燥肌（さめ肌）
色素沈着（肌が黒くなる）	脱毛
爪の変形	白斑
粉瘤（皮膚のふくら）	紫斑（内出血）
粘液嚢腫（関節のふくら）	その他
掌蹠膿疱症※1	病気・症状はとくにない

※1 掌蹠膿疱症… 手のひら（手掌）や足の裏（足蹠）に膿（うみ、膿疱）がたまる病気

(21) アレルギー疾患について、

これまでかかったことのあるものすべてに○、そのうち医師の診断を受けたものは◎をつけてください。

アトピー性皮膚炎	食物アレルギー
アレルギー性鼻炎	薬物アレルギー
花粉症	その他
喘息	病気・症状はとくにない
蕁麻疹	

(22) 膠原病について、

これまでかかったことのあるものすべてに○、そのうち医師の診断を受けたものは◎をつけてください。

関節リウマチ	シェーグレン症候群
全身性エリテマトーデス (SLE)	ベーチェット病
強皮症	その他
皮膚筋炎	病気・症状はとくにない

膠原病にかかったことがある方におうかがいします。

過去・現在の治療状況についておしえてください。

- | | |
|-----------------|----------|
| ア. 過去に治療したことがない | ウ. 現在治療中 |
| イ. 過去に治療したことがある | エ. その他 |

ウ. 現在治療中の方は治療方法をおしえてください。

- | | |
|----------------|--------|
| ア. 食事または運動療法のみ | ウ. 注射薬 |
| イ. 内服薬 | エ. その他 |

(23) その他の病気・症状について、

これまでかかったことのあるものすべてに○、そのうち医師の診断を受けたものは◎をつけてください。

全身倦怠感 (体がだるい)	日光に当たると顔が腫れたり湿疹ができたりする
手足のしびれ	指が腫れる
体がつる	全身に痛みがある
のどがつる	手足に痛みがある
筋肉の痛み	その他
体がむくむ	病気・症状はとくにない

問7 その他のことについて

これまでの症状や病気について、書ききれなかったことや、特に心配なこと、研究してもらいたいこと、ご要望などを、自由に記入してください。

アンケートは以上です。ご協力ありがとうございました。

(資料 2)

厚生労働科学研究費補助金(食品の安全確保推進研究事業)

〔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(油症研究)〕

～医療機関の皆さまへ～

カネミ油症の手引き

— 症状と治療について —

このパンフレットは、油症の患者さんを診療される医療機関の皆さまに、カネミ油症の経緯や、ダイオキシンの毒性、患者さんの症状についてご理解いただき、生活指導や治療の参考にしていただくためにご活用ください。

全国油症治療研究班・追跡調査班
油症ダイオキシン研究診療センター

カネミ油症の手引き

— 症状と治療について —

厚生労働科学研究油症研究班

はじめに

1968年に高濃度のポリ塩化ビフェニル（PCB）類やダイオキシン類が混入した食用油（カネミ油）による食中毒事件が発生しました。被害者はPCB類・ダイオキシン類による複合中毒症状を呈し、食用油の摂取により発症したことから「油症」とよばれました^(1,2)。

これまで、油症研究班では、油症の診断や治療法の研究、患者さんの追跡調査などを行ってきました。このパンフレットは、油症の患者さんを診療される医療機関の皆さまに、カネミ油症の経緯や、ダイオキシンの毒性、患者さんの症状についてご理解いただき、生活指導や治療の参考にしていただくために作成されました。

1章 ダイオキシン類・PCB類の毒性

ダイオキシン類は塩素を含む物質の不完全燃焼や、薬品類合成の副生成物です。世界保健機関（WHO）は、次の3種類をダイオキシン類としています。

- ポリ塩化ジベンゾパラジオキシン（polychlorinated dibenzo-p-dioxins, PCDDs）
- ポリ塩化ジベンゾフラン（polychlorinated dibenzofurans, PCDFs）
- ダイオキシン様ポリ塩化ビフェニル（dioxin-like polychlorinated biphenyls, DL-PCBs）：PCBのうちダイオキシン類特有の毒性を見せるもの

ポリ塩化ビフェニル（PCB）類やダイオキシン類には400種類以上の異性体が含まれます。それぞれの異性体の毒性は似ていますが、その強さは化学式・異性体によって異なります。

油症の原因となった食用油にも、PCB、PCDFの中の複数の化合物やポリ塩化クアターフェニール（PCQ）が混入していたことが油症研究班によって明らかにされましたが、油症が発生した当時は、その毒性の性質や強さについてはほとんど分かっていない状況でした。その後、非常に毒性の強い2,3,4,7,8-PeCDFが患者さんのダイオキシン毒性の約75.5%を占め、他に1,2,3,4,7,8-HxCDFが約11.6%、2,3,3',4,4',5-HxCB（PCB156）が約1.5%、1,2,3,6,7,8-HxCDFが約1.2%を占めていることが分かりました。

最近、ダイオキシン類やPCB類が毒性を発揮するためには、「ダイオキシン受容体 Aryl hydrocarbon receptor (AhR)」が必要であることが分かってきました^(1,2,3)。ダイオキシン類が AhR に結合すると、細胞の中で強い酸化反応が起こり、活性酸素が過剰に産生され、酸化ストレスによって細胞内のいろいろな蛋白質やDNAが傷ついてしまいます (図 1)。AhR はどの臓器にも発現していますが、とりわけ肺、肝臓、腎臓、胸腺などで高い発現が認められます^(4,5,6)。

さまざまな動物実験で、ダイオキシン類暴露によって、肝癌、肺癌などの発症を助長することが報告されています^(7,8)。一方、ダイオキシンはマウスの乳癌の転移を抑制するという報告もあります⁽⁹⁾。ダイオキシンによる発がんには、種差、性差、臓器差があるようです。

これまで、油症患者では、死亡率の増加は見られていませんが、何らかの癌による死亡率が一般人よりも1.37倍高く、とりわけ男性の肝癌 (1.82倍) や肺癌 (1.75倍) による死亡率が一般人よりも高率でした⁽¹⁰⁾。また、油症発症後の10年間に流産、早産、胎児死亡が増加したり、母体ダイオキシン類濃度が高いと児の出生体重が減少していました⁽¹¹⁻¹⁶⁾。

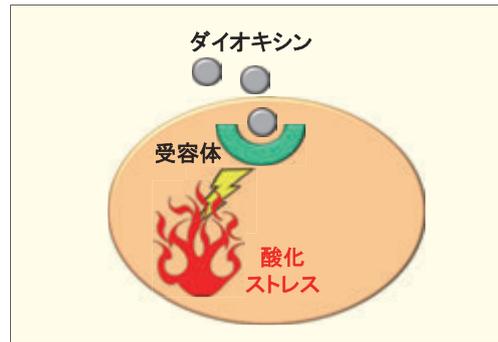


図 1. ダイオキシンは細胞を酸化する

2章 油症患者の血中ダイオキシン類濃度

体内に取り込まれたダイオキシン類は徐々に排泄されます。しかし40年以上経過した現在でも患者血液中のPeCDF濃度は健常者に比べて有意に高値であり、その平均値は健常者平均値の約10倍もあります (表 1)。血中PeCDF濃度の半減期も40年以上に伸びている患者さんが増えてきています。いまだに異常高値の患者さんでは、PeCDFは一生体内に残留し続けると考えられます。ダイオキシン類が長期にわたって人間の健康にどのような影響を及ぼすかを把握するために、油症研究班では、各自治体と連携して、患者さんの検診を行っています⁽¹⁻⁶⁾。

表 1. 油症認定者の血中2,3,4,7,8-PeCDF濃度 (pg/g lipids)

	油症認定者			健常人
	2001年度 (n=78)	2002年度 (n=279)	2003年度 (n=269)	n=52
最大値	1770.6	1889.7	1953.5	41.7
平均値	256.1	192.0	176.2	15.2
標準偏差	315.3	252.0	240.2	8.9

3章 油症の症状と経過

油症の急性期には、全身倦怠感、食欲不振、体重減少、頭重感といった全身症状や、著明なマイボーム腺の分泌亢進（図2）、眼瞼の浮腫、結膜の充血、視力の低下といった眼症状が起こり、引き続いて塩素痤瘡（塩素ニキビ）とよばれるダイオキシン類中毒に特徴的な皮膚症状：痤瘡様の丘疹、黒色面皰、嚢腫、色素沈着（図3、図4、図5）を始め^{注1}、多汗症、^{かくたん}^{注2}、^{がいそう}咳嗽（せき）、関節痛、頭痛、腹痛、四肢のしびれ、知覚鈍麻、月経異常などの症状がみられました。



図2. マイボーム腺分泌過多



図3. 塩素ニキビ・黒色面皰

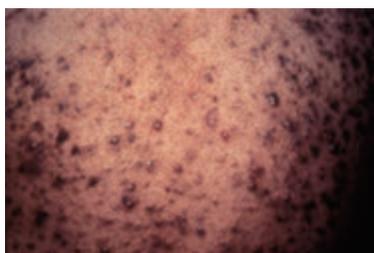


図4. 塩素ニキビ・嚢腫



図5. 色素沈着

- 注1 酸化ストレスによって皮膚の毛嚢脂腺が異常に角化し破壊され、塩素ニキビが発生すると考えられます。また、ダイオキシン類による酸化ストレスは色素細胞によるメラニン色素産生を亢進させることがわかっています⁽¹⁾。
- 注2 気道の上皮細胞にダイオキシン類が作用すると、粘液の分泌が過剰になります。このため痰が激しくなると考えられます⁽²⁾。

油症発症早期（1968年10月）には、80%以上の症例に眼症状や塩素痤瘡が認められました（表2）。体内に吸収されたダイオキシン類は、徐々に排泄されるため、症状はゆるやかに回復に向かっています。塩素痤瘡はこの40年間で徐々に軽快し、最近の検診では何らかの皮膚症状が認められる患者さんは約30%でした。一方、全身倦怠感、頭痛、手足のしびれ、喀痰、咳嗽、腹痛といった自覚症状は、いまだに50%の患者さんに認められます（表3）。一方、血中PeCDF濃度は、塩素痤瘡、全身倦怠感、頭痛、喀痰、咳嗽、腹痛、関節痛の症状の強さと正に相関することが明らかになっています^(3,4)。

表 2. 油症発症早期にみられた臨床症状の割合 (%)

症 状	男性89名	女性100名
目 や に	88.8	83.0
瘰 癧 様 皮 疹	87.6	82.0
爪 の 黒 変	83.1	75.0
皮 膚 色 の 変 化	75.3	72.0
上 眼 瞼 の 浮 腫	71.9	74.0
目 粘 膜 の 充 血	70.8	71.0
毛 穴 に 一 致 し た 黒 点	64.0	56.0
脱 力 感	58.4	52.0
一 過 性 視 力 減 退	56.2	55.0
粘 膜 の 色 素 沈 着	56.2	47.0
手 掌 の 発 汗 過 多	50.6	55.0
か ゆ み	42.7	52.0
手 足 の し び れ	32.6	39.0
頭 痛	30.3	39.0
掌 足 の 硬 化	24.7	29.0
嘔 吐	23.6	28.0
四 肢 の 紅 斑	20.2	16.0
手 足 の 腫 脹	20.2	41.0
下 痢	19.1	17.0
難 聴	18.0	19.0
発 熱	16.9	19.0
黄 疸	11.2	11.0
手 足 の 瘡 癩	7.9	8.0

表 3. 油症の臨床症状の推移 (%)

症 状	1988年	2001-2003年
全 身 倦 怠 感	76.1	62.1
頭 痛	67.3	52.9
咳 嗽	51.0	39.2
咯 痰	52.0	42.6
腹 痛	43.2	27.5
下 痢	42.0	31.5
手 足 の し び れ	61.9	53.6
月 経 異 常	19.3	17.5
黒 色 面 疱 (顔 面)	19.5	6.7
瘰 癧 様 皮 疹 (顔 面)	4.7	5.3
色 素 沈 着 (顔 面)	2.7	2.5
爪 変 形	10.3	7.3
眼 脂 過 多	15.3	16.0
結 膜 の 色 素 沈 着	4.4	1.4
マイボーム腺嚢胞	12.0	1.7

油症研究班で、平成20年度に厚生労働省によって実施された油症患者実態調査（生存している油症患者1,420名のうち1,131名が参加したアンケート調査）と、一般成人対象群1,212名（性別・年齢補正）における同様のアンケート調査結果を比較検討しました。

アンケート調査に基づく調査ではありますが、これまでの油症研究によって血中ダイオキシン類濃度との関連が示唆されていた症状のうち、神経痛、頭痛、認知症、多汗症、不眠、鼻血が止まりにくい、心肥大、動悸、動脈硬化、糖尿病、十二指腸潰瘍、高脂血症、骨粗鬆症、紫斑、手足のしびれ、などが一般成人よりも1.5倍以上あるいは3倍以上の頻度で油症患者に認められました。

アンケート調査に基づく調査の限界や、一般的な非特異症状であることに留意が必要ですが、今後の油症患者の健康管理や研究に活用できる可能性があります。

4章 油症の認定

油症研究班は、時間の経過に伴う症状と所見の変化ならびに分析技術の進歩等に伴い、油症診断基準の見直しを行っています。各自治体は、検診の結果、油症診断基準を満たすと判断される方の認定を行っていますが、平成24年12月に、診断基準が改定され、油症発生当時に、油症患者と同居し、カネミ倉庫製の、PCB等が混入していた当時の米ぬか油を摂取した方で、現在、心身の症状を有し、治療その他の健康管理を継続的に要する場合には、検診を受けなくても、書類等により、認定を受けられることになりました（現在の診断基準（表4））。2013年12月31日現在の認定患者数は累計2,246名（うち同居家族認定264名）です。

認定された患者さんには、油症研究班が、ダイオキシン類が人体に及ぼす影響を把握し、治療法を開発することを目的に、各自治体と連携して、検診を実施しています。油症検診でのチェック項目は、<http://www.kyudai-derm.org/yusho/4.html> をご確認ください。また、原因企業のカネミ倉庫株式会社が、見舞金や医療費等の支払いを行っています（一部の医療機関では、カネミ倉庫株式会社の発行する油症患者受療券を提示すれば、窓口での自己負担が無くなります。）

表 4. 油症診断基準

油症診断基準（2012年12月3日追補）	油症治療研究班
<p>油症の診断基準については、時間の経過に伴う症状と所見の変化ならびに分析技術の進歩に伴って、1972年10月26日、1976年6月14日、1981年6月16日、2004年9月29日に追補・改訂等が行われてきた。</p> <p>今般、「カネミ油症患者に関する施策の総合的な推進に関する法律」が制定され、同法に基づく「カネミ油症患者に関する施策の推進に関する基本的な指針」に基づき、国から、事件当時の同居家族で健康被害を受けた者が、家族内で認定結果が分かれることのないよう、診断基準を拡大する方向で見直すよう要請されたことから、追補することとした。</p>	
<p>発病条件</p> <p>PCBなどの混入したカネミ米ぬか油を摂取していること。 油症母親を介して児にPCBなどが移行する場合もある。 多くの場合家族発生がみられる。</p>	
<p>重要な所見</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ざ瘡様皮疹 顔面、臀部、そのほか間擦部などにみられる黒色面皰、面皰に炎症所見の加わったもの、および粥状内容物をもつ皮下嚢胞とそれらの化膿傾向。 2. 色素沈着 顔面、眼瞼結膜、歯肉、指趾爪などの色素沈着（いわゆるブラックベイビーを含む） 3. マイボーム腺分泌過多 4. 血液PCBの性状および濃度の異常 5. 血液PCQの濃度の異常（参照1） 	

6. 血液2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (PeCDF) の濃度の異常 (参照2)

参考となる症状と所見

1. 自覚症状

- | | | |
|---------------------|----------|----------|
| 1) 全身倦怠感 | 4) 眼脂過多 | 7) 月経の変化 |
| 2) 頭重ないし頭痛 | 5) せき、たん | |
| 3) 四肢のパレステジア (異常感覚) | 6) 不定の腹痛 | |

2. 他覚的所見

- | | |
|------------------------|-----------------------------------|
| 1) 気管支炎所見 | 6) 血清ビリルビンの減少 |
| 2) 爪の変形 | 7) 新生児のSFD (Small-For-Dates Baby) |
| 3) 粘液囊炎 | 8) 小児では、成長抑制および歯牙異常
(永久歯の萌出遅延) |
| 4) 血清中性脂肪の増加 | |
| 5) 血清 γ -GTPの増加 | |

参照1 血中PCQの濃度は以下のとおりとする。

- | | |
|-----------------------|------------------|
| (1) 0.1ppb以上 | : 高い濃度 |
| (2) 0.03~0.09ppb | : (1)と(3)の境界領域濃度 |
| (3) 0.02ppb (検出限界) 以下 | : 通常みられる濃度 |

参照2 血中2,3,4,7,8-PeCDFの濃度は以下のとおりとする。

- | | |
|-------------------------------------|------------|
| (1) 50pg/g lipids以上 | : 高い濃度 |
| (2) 30pg/g lipids以上、50pg/g lipids未満 | : やや高い濃度 |
| (3) 30pg/g lipids未満 | : 通常みられる濃度 |

また、年齢・性別についても勘案して考慮する。

註1. 以上の発病条件と症状、所見を参考にし、受診者の年齢および時間的経過を考慮のうえ総合的に診断する。

2. この診断基準は油症であるか否かについての判断の基準を示したものであって必ずしも油症の重症度とは関係ない。

3. 血液PCBの性状と濃度の異常および血液2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (PeCDF) の濃度の異常については、地域差、職業などを考慮する必要がある。

4. 測定は油症研究班が適切と認めた精度管理が行われている検査機関にて行う。

追補：油症患者（同居家族）に関する条件

油症発生当時に、油症患者（本追補により油症患者とみなされた者を除く。）と同居し、カネミ倉庫製の、PCB等が混入していた当時の米ぬか油を摂取した者で、現在、心身の症状を有し、治療その他の健康管理を継続的に要する場合には、油症患者とみなす。

5章 油症の治療

油症の治療には、摂取したPCB類やダイオキシン類を全て排出する、あるいは無害な代謝物に変換することが必要と考えられますが、根治的な治療法は確立していません。

そのため、治療は各症状に対する対症療法が中心になり、かかりつけ医と、皮膚科、眼科、整形外科、呼吸器科、神経内科、婦人科、歯科、内科などが連携して対応する必要があります。

- しびれ感や感覚低下などの末梢神経症状には、ビタミン複合剤やビタミンB12の内服、頭痛や痛みには鎮痛剤や頭痛薬の内服、湿布療法などで対処します。
- 油症研究班の臨床研究により、ぼくもんどうとう麦門冬湯が咳・痰といった呼吸器症状を改善することが明らかになりました⁽¹⁾。そのため、咳・痰などの呼吸器症状で気道感染がない場合には、鎮咳去痰剤や麦門冬湯の内服を行います。気道感染の合併が疑われる場合には、細菌培養・血液検査などを行った後、適切な抗菌薬を追加投与します。
- 皮膚症状では、炎症を伴う瘡瘡様皮疹・嚢腫には抗菌薬の内服を行うほか、嚢腫、限局した膿皮症、瘡瘡癬痕などには切開や切除など外科的治療が適応となることがあります。色素沈着に対してはビタミンCやグルタチオン剤の内服を行います。皮膚の乾燥やかゆみに対しては、抗ヒスタミン剤の内服に加え、保湿薬の外用、ステロイド軟膏の外用を行います。足底のたこ・うおめに対しては、スピール膏の貼付やたこ削り術を行います。

6章 日常生活の留意点

- ダイオキシンがAhRに結合すると、特異的な薬物代謝酵素（CYP1A1）が誘導され、酸化ストレスが細胞の中で発生します。これまでの研究により、多くの油症患者さんの体内には今でもダイオキシン類が存在し、活性酸素が産生されていることがわかりました⁽¹⁻⁴⁾。
- 一般に活性酸素は老化やガン・動脈硬化、その他多くの疾病の発生に関係している有害物質ですが、フラボノイドなどのポリフェノールやビタミンなどの抗酸化物質（ダイオキシン類の毒性を抑制する物質）を多く含む野菜や果物などを食べることにより、活性酸素が中和されることがわかっています^(5,6)。
- 表5のように野菜や果物などには、ポリフェノールのように、この酸化ストレスを抑制してくれる成分を含んでいるものがたくさんあります。野菜をふんだんに取り入れた食事が油症の酸化ストレス防止にも有効だと考えられます。
- 野菜や果物を沢山食べることはガン予防にも有効とされています^(7,8)。厚生労働省では、健康増進のため成人1日あたり野菜摂取量について平均350g以上を目標とする、と定めています。
- 野菜は生よりも加熱したほうがよいことが報告されています。生の植物細胞は人の消化液では壊れにくいのですが、加熱すると壊れて有効成分が煮汁に出てくるので、有効成分の利用効率が高くなるからです⁽⁹⁾。ポリフェノールは比較的熱に強いですが水溶性なので、煮汁ごと摂

取できるような調理法を工夫すると良いでしょう。赤ワイン、ビールにもポリフェノールが多く含まれていますが、過度の飲酒は禁物です。

- どれか一つの食品ばかりを摂取するのではなく、バランスのとれた食生活が重要です。また、心身の疲労をためこまない、十分な睡眠をとるなど、体調に合わせた日々の健康管理が重要です。

表 5. ダイオキシン類の毒性を抑制する可能性がある食物とその成分

野菜		香辛料・ハーブ	
ト マ ト	ナリンゲニン、ケルセチン、ケンフェロール	バ セ リ	アピゲニン、ルテオリン
セ ロ リ	アピゲニン、ルテオリン	バ プ リ カ	ヘスペレチン
ピ ー マ ン	アピゲニン、ルテオリン	シ ソ	ルテオリン
シュンギク	ルテオリン、ケンフェロール	ミ ン ト	ルテオリン
レ タ ス	ルテオリン、ケルセチン、ケンフェロール	ローズマリー	ルテオリン
ニ ン ジ ン	ルテオリン	シ ヨ ウ ガ	クルクミン
タ マ ネ ギ	ケルセチン、ケンフェロール	ウ コ ン	クルクミン
ブロッコリー	ケルセチン、ケンフェロール	コ シ ヨ ウ	ピペリン
カ ボ チ ャ	ケルセチン	トウガラシ	ケルセチン
ニ ラ	ケンフェロール	タチアワユキ センダングサ	成分不明(学名:ピデンス・ピローサ)
ダ イ コ ン	ケンフェロール	嗜好品など	
ハウレンソウ	ケンフェロール	茶	ケルセチン、クロロフィル
ハ ク サ イ	ケンフェロール	赤 ワ イ ン	レスベラトロール
豆・雑穀		ビ ー ル	ケルセチン、ケンフェロール
大 豆	ダイゼイン、ゲニステイン		
ピーナッツ	ルテオリン、レスベラトロール		
ソ バ	ケルセチン		
果物			
レ モ ン	ヘスペレチン		
ミ カ ン	ヘスペレチン		
リ ン ゴ	ルテオリン、ケルセチン		
イ チ ゴ	ケルセチン		
ブ ド ウ	ケルセチン、ミリセチン		

■ 油症に関する情報について詳しくは、以下のホームページをご覧ください。
<http://www.kyudai-derm.org/part/yusho/index.html>

文 献

■ はじめに

1. Masuda Y, Yoshimura H. Chemical analysis and toxicity of polychlorinated biphenyls and dibenzofurans in relation to yusho. *J Toxicol Sci.* 1982;7:161-175.
2. Nagayama J, Nagayama M, Iida T, Hirakawa H, Matsueda T, Ohki M, Tsuji H. Comparison between "Yusho" patients and healthy Japanese in contamination level of dioxins and related chemicals and frequency of sister chromatid exchanges. *Chemosphere.* 2001;43:931-936.

■ 1 章

1. Grassman JA, Masten SA, Walker NJ, Lucier GW. Animal models of human response to dioxins. *Environ Health Perspect.* 1998; 106 Suppl 2: 761-775.
2. Mandal PK. Dioxin: a review of its environmental effects and its aryl hydrocarbon receptor biology. *J Comp Physiol B.* 2005;175:221-230.
3. Guyot E, Chevallier A, Barouki R, Coumoul X. The AhR twist: ligand-dependent AhR signaling and pharmacotoxicological implications. *Drug Discov Today.* 2013;18:479-486.
4. Carlstedt-Duke JM. Tissue distribution of the receptor for 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in the rat. *Cancer Res.* 1979;39:3172-3176.
5. Li W, Donat S, Döhr O, Unfried K, Abel J. Ah receptor in different tissues of C57BL/6J and DBA/2J mice: use of competitive polymerase chain reaction to measure Ah-receptor mRNA expression. *Arch Biochem Biophys.* 1994; 315: 279-284.
6. Carver LA, Hogenesch JB, Bradfield CA. Tissue specific expression of the rat Ah-receptor and ARNT mRNAs. *Nucleic Acids Res.* 1994; 22: 3038-3044.
7. Pitot HC, Goldsworthy T, Campbell HA, Poland A. Quantitative evaluation of the promotion by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin of hepatocarcinogenesis from diethylnitrosamine. *Cancer Res.* 1980; 40: 3616-3620.
8. Ramakrishna G, Perella C, Birely L, Diwan BA, Fornwald LW, Anderson LM. Decrease in K-ras p21 and increase in Raf1 and activated Erk 1 and 2 in murine lung tumors initiated by N-nitrosodimethylamine and promoted by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2002;179:21-34.
9. Wang T, Wyrick KL, Meadows GG, Wills TB, Vorderstrasse BA. Activation of the aryl hydrocarbon receptor by TCDD inhibits mammary tumor metastasis in a syngeneic mouse model of breast cancer. *Toxicol Sci.* 2011; 124: 291-298.
10. Onozuka D, Yoshimura T, Kaneko S, Furue M. Mortality after exposure to polychlorinated biphenyls and polychlorinated dibenzofurans: a 40-year follow-up study of Yusho patients. *Am J Epidemiol.* 2009;169:86-95.
11. Tsukimori K, Tokunaga S, Shibata S, Uchi H, Nakayama D, Ishimaru T, Nakano H, Wake N, Yoshimura T, Furue M. Long-term effects of polychlorinated biphenyls and dioxins on pregnancy outcomes in women affected by the Yusho incident. *Environ Health Perspect.* 2008; 116:626-630.
12. Tsukimori K, Uchi H, Mitoma C, Yasukawa F, Chiba T, Todaka T, Kajiwara J, Yoshimura T, Hirata T, Fukushima K, Wake N, Furue M. Maternal exposure to high levels of dioxins in relation to birth weight in women affected by Yusho disease. *Environ Int.* 2012;38:79-86.
13. Tsukimori K, Uchi H, Tokunaga S, Yasukawa F, Chiba T, Kajiwara J, Hirata T, Furue M. Blood levels of PCDDs, PCDFs, and coplanar PCBs in Yusho mothers and their descendants: association with fetal Yusho disease. *Chemosphere.* 2013;90: 1581-1588.
14. Nagayama J, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Kajiwara J, Yoshimura T, Furue M. Polychlorinated dibenzofurans as a causal agent of fetal Yusho. *Chemosphere.* 2010;80:513-518.
15. Tsukimori K, Uchi H, Mitoma C, Yasukawa F, Fukushima K, Todaka T, Kajiwara J, Yoshimura T, Hirata T, Wake N, Furue M. Comparison of the concentrations of polychlorinated biphenyls and dioxins in mothers affected by the Yusho incident and their children. *Chemosphere.* 2011;84:928-935.
16. Tsukimori K, Yasukawa F, Uchi H, Furue M, Morokuma S. Sex ratio in two generations of the Yusho cohort. *Epidemiology.* 2012;23:349-350.

■ 2 章

1. 古江増隆、三苦千景、内 博史、油症診断基準改訂(2004年)の経緯、古江増隆、赤峰昭文、佐藤伸一、山田英之、吉村健清編集、油症研究Ⅱ九州大学出版会、2010:99-103
2. Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Tobiishi K, Iida T, Furue M. Concentrations of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans, and non-ortho and mono-ortho polychlorinated biphenyls in blood of Yusho patients. *Chemosphere.* 2007;66:1983-1989.

3. Todaka T, Hori T, Yasutake D, Yoshitomi H, Hirakawa H, Onozuka D, Kajiwara J, Iida T, Yoshimura T, Furue M. Concentrations of polychlorinated biphenyls in blood collected from Yusho patients during medical check-ups performed from 2004 to 2007. *Fukuoka Igaku Zasshi*. 2009;100:156-165.
4. Matsumoto S, Akahane M, Kanagawa Y, Koike S, Yoshimura T, Mitoma C, Shibata S, Uchi H, Furue M, Imamura T. Variation in half-life of penta-chlorodibenzofuran (PeCDF) blood level among Yusho patients. *Chemosphere*. 2009; 77: 658-662.
5. 増田義人、油症などにみられるPCB、PCDFの人体に対する毒性影響、福岡医誌 2009; 100: 141-155
6. Matsumoto S, Akahane M, Kanagawa Y, Kajiwara J, Todaka T, Yasukawa F, Uchi H, Furue M, Imamura T. Individuals' half-lives for 2, 3, 4, 7, 8-penta-chlorodibenzofuran (PeCDF) in blood: correlation with clinical manifestations and laboratory results in subjects with Yusho. *Chemosphere*. 2013;92:772-777.

■ 3 章

1. Luecke S, Backlund M, Jux B, Esser C, Krutmann J, Rannug A. The aryl hydrocarbon receptor (AHR), a novel regulator of human melanogenesis. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2010;23:828-833.
2. Chiba T, Uchi H, Tsuji G, Gondo H, Moroi Y, Furue M. Arylhydrocarbon receptor (AhR) activation in airway epithelial cells induces MUC5AC via reactive oxygen species (ROS) production. *Pulm Pharmacol Ther*. 2011;24:133-140.
3. Imamura T, Kanagawa Y, Matsumoto S, Tajima B, Uenotsuchi T, Shibata S, Furue M. Relationship between clinical features and blood levels of pentachlorodibenzofuran in patients with Yusho. *Environ Toxicol* 2007;22:124-131.
4. Kanagawa Y, Matsumoto S, Koike S, Tajima B, Fukiwake N, Shibata S, Uchi H, Furue M, Imamura T. Association of clinical findings in Yusho patients with serum concentrations of polychlorinated biphenyls, polychlorinated quarterphenyls and 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran more than 30 years after the poisoning event. *Environ Health*. 2008;7: 47.

■ 5 章

1. Uchi H, Tokunaga S, Mitoma C, Shibata S, Hamada N, Nakanishi Y, Kajiwara J, Yoshimura T, Furue

M. A clinical trial of kampo formulae for the treatment of symptoms of yusho, a poisoning caused by dioxins and related organochlorine compounds. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011;2011:589724.

■ 6 章

1. Shimizu K, Ogawa F, Thiele JJ, Bae S, Sato S. Lipid peroxidation is enhanced in Yusho victims 35 years after accidental poisoning with polychlorinated biphenyls in Nagasaki, Japan. *J Appl Toxicol*. 2007; 27:195-197.
2. Shimizu K, Ogawa F, Thiele JJ, Lee JB, Bae S, Sato S. Increased levels of urinary nitrite and nitrotyrosine in Yusho victims 40 years after accidental poisoning with polychlorinated biphenyls in Nagasaki, Japan. *J Appl Toxicol*. 2008;28:1040-1044.
3. Shimizu K, Ogawa F, Watanabe M, Kondo T, Katayama I. Serum antioxidant levels in Yusho victims over 30 years after the accidental poisoning of polychlorinated biphenyls in Nagasaki, Japan. *Toxicol Ind Health*. 2003; 19: 37-39.
4. Morino-Koga S, Uchi H, Tsuji G, Takahara M, Kajiwara J, Hirata T, Furue M. Reduction of CC-chemokine ligand 5 by aryl hydrocarbon receptor ligands. *J Dermatol Sci*. 2013;72:9-15.
5. Kohda F, Takahara M, Hachiya A, Takei K, Tsuji G, Yamamura K, Furue M. Decrease of reactive oxygen species and reciprocal increase of nitric oxide in human dermal endothelial cells by *Bidens pilosa* extract: a possible explanation of its beneficial effect on livedo vasculopathy. *J Dermatol Sci*. 2013;72:75-77.
6. Tsuji G, Takahara M, Uchi H, Matsuda T, Chiba T, Takeuchi S, Yasukawa F, Moroi Y, Furue M. Identification of ketoconazole as an AhR-Nrf2 activator in cultured human keratinocytes: the basis of its anti-inflammatory effect. *J Invest Dermatol*. 2012;132:59-68.
7. 厚生労働省「健康日本21」
8. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. *Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective*. Washington DC: AICR, 2007
9. 前田 浩「野菜はガン予防に有効か：酸素ラジカルを巡る諸問題」業根出版、1995

油症相談窓口

九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター

〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1
九州大学病院ウエストウイング5階
TEL：092-642-5211, 5212, 5213
FAX：092-642-5201

油症に関する情報ウェブサイト

全国油症治療研究班

<http://www.kyudai-derm.org/part/yusho/index.html>

油症ダイオキシン研究診療センター

<http://www.yusho.hosp.kyushu-u.ac.jp/>

厚生労働省

http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/shokuhin/kenkoukiki/kanemi/

〈本パンフレットは、厚生労働科学研究費補助金により作成されました〉

分担研究報告書

油症認定患者追跡調査

研究分担者	吉村 健清	福岡女子大学国際文理学部	教授
研究協力者	藤野 善久	産業医科大学公衆衛生学教室	准教授
研究協力者	久保 達彦	産業医科大学公衆衛生学教室	講師

研究要旨：

研究班申請手順に従い、油症検診データ、油症患者実態調査データを許可を得て入手した。現在、データファイルの照合、油症相談員担当地区での認定患者現状調査を終了し、その結果をもとに相談員情報に基づいた油症認定患者の一元化ファイルを作成した。現在、生死確認、死因調査のための最終調査基盤ファイルの構築を進めている。しかし、昨今の個人情報保護法の強化のため、住民票取得に困難が予想されるので、現在、同意書の取得に向け、具体的方法を関係機関と協議している状況にある。

A. 研究目的

人体におけるダイオキシン類の健康影響を明らかにし、患者の健康管理、予後改善に資するために油症認定患者の死因追跡調査は不可欠である。そこで、昨年に続き、認定患者追跡調査実施のための調査ファイルの基盤整備をすることを目的とした。

(倫理面への配慮)

現在、追跡調査のための情報収集について、個人情報保護法、疫学倫理指針など調査対象者への倫理面の十分な配慮をしつつ、必要な手続きを進める準備を行い、調査情報の構築ならびに調査体制の整備を進めている。

B. 研究方法

【油症認定患者追跡調査の基盤情報の構築】

昨年度油症研究班データ取扱規約に基づき、九大油症研究班の患者情報ファイル、福岡県保健環境研究所の検診・受診者ファイルの使用申請を行い、許可を得てそれぞれのファイルを手入手した。さらに、油症検

診データ、油症患者実態調査データを研究班申請手順に従い、許可を得て入手した。

そして、これらの情報ファイルと、産業医科大学在任当時の情報ファイル等とを個人識別情報に基づいて照合し、ファイル専門家の支援を得て一元化した。

ついで、一元化したファイルをもとにパイロット調査として、長崎五島地区在住患者について、平成 24 年 5 月時点の住所、生死情報が確認できるか否か、油症相談員に調査を依頼した。

その結果、長崎五島地区患者について、住所、生死情報の概要が調査できることが判明したので、油症患者全員についての住所、生死情報を調査することとした。油症患者の認定地情報に基づき、全油症認定患者を、福岡県内を認定地とするもの、長崎県内を認定地とするもの、広島等その他の府県を認定地とするもの、さらに、認定地不明分の 4 群にファイルを分割し、油症相談員の実地調査資料として配布し、該当認定患者の住所・生存状況の調査を油症相談員に実施してもらった。この情報をもとに、住民票調査のための調査ファイル作成の

ために油症認定患者 1 人 1 人の住所、生死情報の更新作業を実施した。

C. 研究結果および考察

【油症認定患者追跡調査の調査情報の構築】

油症検診データ、油症患者実態調査データ、分担研究者調査データ等のファイルを氏名により照合し、認定地別に 4 つに分類したところ、福岡県分 2502 件、長崎県分 2678 件、広島県その他分 940 件、認定地情報がないもの 1007 件得られた。

この全データ統合ファイルをもとに油症認定患者について、現時点（平成 25 年 1 月）での生死状況、現住所情報を確認、調査するため、各油症相談員担当地区および認定地情報未記載分をそれぞれ印刷ファイルとし、3 人の油症相談員に研究班長の許可を得て調査を依頼した。

平成 25 年 1 月末に各相談員の調査が終了し、現時点での住所、生死情報が入手できたので、この情報をもとに、住民票調査のための調査ファイル作成のために油症認定患者 1 人 1 人の住所、生死情報の更新作業を実施した。更新作業は照合作業を伴うため、多大の人力を要し、更新フィルの作成に遅れを生じたが、10 月には完成することができた。

【今後の予定】

患者の最新情報を入れたファイルを作成し、まず九大患者情報ファイルとの 1 人 1 人の照合作業を行う。

そのファイルをもとに、住民票情報を各自治体から入手するための準備（申請方法等の検討）を行う。住民票情報の取得は本人の同意書があれば市区町村役場において、特に問題はないが、同意書がなければ、現在の個人情報保護法の中でかなりの困難が予想されることが、別のコホート調査で判明した。現在、具体的な住民票取得の方法を関係機関と協議しているところである。

住民票が取得されれば、その住民票情報により、生年月日、生死情報、死亡年月日、住所が確認できた死亡者について死因調査を実施する。方法は、油症認定患者全死亡者 1 人 1 人についての原死因を得るために、新統計法（平成 21 年 4 月から施行）の「統計法第 33 条の運用に関するガイドライン」に従い人口動態統計死亡ファイル（昭和 48 年から—最新）の利用許可申請を厚労省担当部局に行う。

照合項目（各認定死亡患者の生年月日、死亡年月日、性、住所地）に基づいて、厚労省死亡ファイルと照合し、照合できた原死亡を当該油症患者の死亡原因とする。

そして、コホート分析により、標準化死亡比（SMR）を用いて全国の死亡状況を比較する。

D. 結論

【油症認定患者追跡調査基盤情報の構築】

研究班申請手順に従い、油症検診データ、油症患者実態調査データを許可を得て入手した。現在、データファイルの照合、油症相談員担当地区での認定患者現状調査を終了し、その結果をもとに相談員情報に基づいた油症認定患者の一元化ファイルを作成した。現在、生死確認、死因調査のための最終調査基盤ファイルの構築を進めている。しかし、昨今の個人情報保護法の強化のため、住民票取得に困難が予想されるので、現在、同意書の取得に向け、具体的方法を関係機関と協議している状況にある。

E. 研究発表

論文発表

Onozuka D, Yoshimura T, Kaneko S, Furue M. Mortality after exposure to polychlorinated biphenyls and polychlorinated dibenzofurans: a 40-year follow-up study of Yusho patients. Am J Epidemiol. 2009 Jan 1;169(1):86-95.

- Todaka T, Hori T, Yasutake D, Yoshitomi H, Hirakawa H, Onozuka D, Kajiwara J, Iida T, Yoshimura T, Furue M.
Concentrations of polychlorinated biphenyls in blood collected from Yusho patients during medical check-ups performed from 2004 to 2007. *Fukuoka Igaku Zasshi.* 2009 May;100(5):156-65
- Kanagawa Y, Matsumoto S, Akahane M, Koike S, Yoshimura T, Uchi H, Furue M, Imamura T. Differential correlation of medical/laboratory examinations with blood levels of polychlorinated biphenyls, polychlorinated quarterphenyls and 2, 3, 4, 7, 8-pentachlorodibenzofuran in Yusho patients from 2001 to 2004. *Fukuoka Igaku Zasshi.* 2009 May;100(5):166-71. Japanese.
- Kajiwara J, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Yasutake D, Nakagawa R, Iida T, Nagayama J, Yoshimura T, Furue M. Dioxin concentration in the preserved umbilical cord from Yusho patients. *Fukuoka Igaku Zasshi.* 2009 May;100(5):179-82. Japanese.
- Matsumoto S, Akahane M, Kanagawa Y, Koike S, Yoshimura T, Mitoma C, Shibata S, Uchi H, Furue M, Imamura T. Variation in half-life of penta-chlorodibenzofuran (PeCDF) blood level among Yusho patients. *Chemosphere.* 2009 Oct; 77(5):658-62. Epub 2009 Sep 11
- Uchi H, Tokunaga S, Mitoma C, Shibata S, Hamada N, Nakanishi Y, Kajiwara J, Yoshimura T, Furue M. A Clinical Trial of Kampo Formulae for the Treatment of Symptoms of Yusho, a Poisoning Caused by Dioxins and Related Organochlorine Compounds. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2009 Dec 8. [Epub ahead of print]
- 吉村健清.
化学物質の健康リスクをどのように調査するか.
- 化学物質と環境. No. 100 (2010.3):19.
- Nagayama J, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Kajiwara J, Yoshimura T, Furue M. Polychlorinated dibenzofurans as a causal agent of fetal Yusho. *Chemosphere.* 2010 Jul;80(5):513-8. Epub 2010 May 21.
- Nagayama J, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Kajiwara J, Yoshimura T. Time serial changes in the concentrations of the related agents to fetal Yusho--dioxin-like PCBs and PCBs. *Fukuoka Igaku Zasshi.* 2011 Apr;102(4):116-22. Japanese.
- Tsukimori K, Uchi H, Mitoma C, Yasukawa F, Fukushima K, Todaka T, Kajiwara J, Yoshimura T, Hirata T, Wake N, Furue M. Comparison of the concentrations of polychlorinated biphenyls and dioxins in mothers affected by the Yusho incident and their children. *Chemosphere.* 2011 Aug;84(7):928-35. Epub 2011 Jul 1.
- Tsukimori, T., Uchi, H., Mitoma, C., Yasukawa, F., Chiba, T., Todaka, T., Kajiwara, J., Yoshimura, T., Hirata, T., Fukushima, K., Wake, N., Furue, M. Maternal exposure to high levels of dioxins in relation to birth weight in women affected by Yusho disease. *Environmental International* 2012, 38;79-86.
- 吉村健清.
EBMと臨床研究—疫学の役割—.
JOHNS, 2012 Feb;28(2):156-158.
- Pham TM, Ozasa K, Kubo T, Fujino Y, Sakata R, Grant EJ, Matsuda S, Yoshimura T. Age-Period-Cohort Analysis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Mortality in Japan, 1950-2004. *J Epidemiol.* 2012;22(4):302-7. Epub 2012 Mar 10.

Takesumi Yoshimura.
Yusho: 43 years later.
Kaohsiung Journal of Medical Sciences
(2012) 28, (2), S49-S52.

二塚信, 吉村健清.
食品汚染による中毒の認定をめぐる最近の動
向ー水俣病・カネミ油症.
医学のあゆみ, 244 (10) (2013. 3月)

Araki A, Saito I, Kanazawa A, Morimoto K,
Nakayama K, Shibata E, Tanaka M, Takigawa
T, Yoshimura T, Chikara H, Saijo Y, Kishi
R.
Phosphorus flame retardants in indoor dust
and their relation to asthma and allergies
of inhabitants.
Indoor Air. 2014: 24:3-15.

2. 著書

古江増隆, 赤峰昭文, 佐藤伸一, 山田英之,
吉村健清 (2010) 油症研究Ⅱー治療と研究の
最前線. 九州大学出版会, 福岡

3. 学会発表

Takesumi YOSHIMURA, Yusho-After 43 years
Present and Future, (' 2011 International
Conference on Food and Drug Safety
Assessment') Kaohsiung Medical Univ.
Taiwan, 2011. Apr. 15-16

Takesumi YOSHIMURA, Fumiko YASUKAWA,
Hiroshi UCHI, and Masutaka FURUE,
The First Fact Finding Survey of All the
Yusho Patients in Japan - after 40 years
of the accident - ,
Dioxin 2011, Aug. 21-25, Brussels

吉村健清, 疫学から行動変容へーヘルスコミ
ュニケーションの役割と課題ー,
第4回日本ヘルスコミュニケーション学会
特別講演(2012. 09. 07), 慶應大学藤沢キャン
パス

A Review: Medical Social Issues Faced by
Yusho Patients and Implemented
Countermeasures: 45 years later, DIOXIN
2013, Daegu, Korea. (2013. 08. 27.)

Takesumi YOSHIMURA, Hiroshi UCHI, and
Masutaka FURUE,
A Review: Medical and Social Issues Faced
by Yusho Incident and Their
Countermeasures: 45 Years Later,
Dioxin 2013, Aug. 25-30, Daegu, Korea

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

分担研究報告書

油症の健康影響に関する疫学的研究

研究分担者	平 田 輝 昭	福岡県保健環境研究所	所長
研究協力者	高 尾 佳 子	福岡県保健環境研究所	企画情報管理課
	小野塚 大 介	福岡県保健環境研究所	企画情報管理課
	櫻 井 利 彦	福岡県保健環境研究所	企画情報管理課
	梶 原 淳 睦	福岡県保健環境研究所	生活化学課

研究要旨 2012 年度に実施され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。検診受診者は 664 名で、50 歳以上が全体の 8 割以上であった。自覚症状で最も訴えが多かったのは全身倦怠感で 7 割以上であった。他覚所見では、肝・胆・脾エコーの有所見率が最も高かった。

A. 研究目的

油症は発生から 40 年以上経過しているが、患者の健康管理や改善のため、また、健康への影響を明らかにするため、現在でも継続して検診が実施されている。この検診の情報収集及び管理を行い、検診受診者の傾向を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

全国 11 追跡調査班（関東以北、千葉県、愛知県、大阪府、島根県、広島県、山口県、高知県、福岡県、長崎県、鹿児島県）において、全国油症一斉検診（以下、油症検診）が行われている。また、九州大学病院、長崎大学病院、長崎県五島中央病院の 3 施設に油症外来が設置され、随時検診が行われている。2012 年度は、7 月から 12 月の間に全国各地及び油症外来で検診が実施された。

油症検診では、1985 年に作成された統一の検診票を用いており、内科、小児科、皮膚科、眼科、歯科及び検査票がある。これら検診票を追跡調査班の協力を得て、収

集、電子データ化し、項目別に集計した。（倫理面への配慮）

本研究は「福岡県保健環境研究所疫学研究倫理審査委員会要綱」に基づき、審査を受け承認されたものである（受付番号第 25-1 号（1）平成 25 年 8 月 28 日承認）。

C. 研究結果及び考察

受診者の内訳を表 1 に示す。2012 年度は、664 名受診し、その内訳は、認定者は 415 名（62.5%）、未認定者は 249 名（37.5%）、性別では、男性は 311 名（46.8%）、女性は 353 名（53.2%）であった。年齢階級別では、70～79 歳（24.1%）が一番多く、次いで、60～69 歳（21.7%）、50～59 歳（21.5%）の順で、50 歳以上は全体の 81.6%であった。

表 2 及び 3 に内科検診の集計結果を示す。自覚症状は、+、++ を所見有り、他覚所見は、正常、純（心音）、- 以外を所見有りとし、全体に占める所見有りの割合を有所見率として集計した。自覚症状の有所見率は、全身倦怠感（75.2%）、関節痛（69.2%）及びしびれ感（65.3%）が高かった。他覚所

見では、肝・胆・脾エコー (67.8%)、心電図 (33.7%) 及び胸部レ線 (29.1%) が高かった。

表 4 に皮膚科検診の集計結果を示す。皮膚科所見は、問診項目は、有を、他覚所見は、+、++、+++を所見有りとし、黒色面皰、ざ瘡様皮疹、瘢痕化及び色素沈着の項目については、いずれかの部位に所見が認められれば所見有りとした。問診項目では、かつてのざ瘡様皮疹 (47.4%) は約半数が訴えており、次いで、かつての色素沈着 (26.6%) の訴えが多かった。他覚所見は、黒色面皰の有所見率が最も高く (17.6%)、次いでざ瘡様皮疹 (13.2%) であった。

表 5 に眼科検診の集計結果を示す。+、++、+++を所見有りとすると、主訴である眼脂過多は 19.0%で、他覚所見では瞼板腺嚢胞形成が 2.8%で最も高かった。

表 6 に歯科検診の集計結果を示す。主訴、口腔所見は、有を、色素沈着所見は、+、++、+++を所見有りとし、色素沈着所見は、上歯肉、下歯肉を歯肉、右頬粘膜と左頬粘膜を頬粘膜、上口唇粘膜と下口唇粘膜を口唇粘膜として集計した。主訴は 33.7%で、口腔所見は、辺縁性歯周炎 (41.0%)、歯肉炎 (28.2%) が高く、それ以外の項目は、2%未満であった。色素沈着は、歯肉の色素沈着 (31.5%) がの有所見率が高く、それ以外の項目は、10%以下であった。

E. 結論

2012 年度の油症検診受診者は 664 名で、50 歳以上が全体の 8 割以上であった。自覚症状で最も訴えが多かったのは全身倦怠感で 7 割以上であった。他覚所見では、肝・胆・脾エコーの有所見率が最も高かった。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1 2012 年度検診受診者内訳

受診者区分及び 年齢	計		男性		女性	
	n	%	n	%	n	%
総数	664	100.0	311	100.0	353	100.0
0 - 9 歳	1	0.2	1	0.3	0	0.0
10 - 19 歳	6	0.9	3	1.0	3	0.8
20 - 29 歳	6	0.9	2	0.6	4	1.1
30 - 39 歳	28	4.2	9	2.9	19	5.4
40 - 49 歳	81	12.2	40	12.9	41	11.6
50 - 59 歳	143	21.5	71	22.8	72	20.4
60 - 69 歳	144	21.7	68	21.9	76	21.5
70 - 79 歳	160	24.1	67	21.5	93	26.3
80 - 89 歳	91	13.7	49	15.8	42	11.9
90 歳以上	4	0.6	1	0.3	3	0.8
認定	415	100.0	203	100.0	212	100.0
0 - 9 歳	0	0.0	0	0.0	0	0.0
10 - 19 歳	0	0.0	0	0.0	0	0.0
20 - 29 歳	0	0.0	0	0.0	0	0.0
30 - 39 歳	4	1.0	3	1.5	1	0.5
40 - 49 歳	44	10.6	27	13.3	17	8.0
50 - 59 歳	93	22.4	45	22.2	48	22.6
60 - 69 歳	98	23.6	44	21.7	54	25.5
70 - 79 歳	111	26.7	49	24.1	62	29.2
80 - 89 歳	62	14.9	34	16.7	28	13.2
90 歳以上	3	0.7	1	0.5	2	0.9
未認定	249	100.0	108	100.0	141	100.0
0 - 9 歳	1	0.4	1	0.9	0	0.0
10 - 19 歳	6	2.4	3	2.8	3	2.1
20 - 29 歳	6	2.4	2	1.9	4	2.8
30 - 39 歳	24	9.6	6	5.6	18	12.8
40 - 49 歳	37	14.9	13	12.0	24	17.0
50 - 59 歳	50	20.1	26	24.1	24	17.0
60 - 69 歳	46	18.5	24	22.2	22	15.6
70 - 79 歳	49	19.7	18	16.7	31	22.0
80 - 89 歳	29	11.6	15	13.9	14	9.9
90 歳以上	1	0.4	0	0.0	1	0.7

表 2 2012 年度内科検診の自覚症状集計結果

自覚症状	総数						認定						未認定						
	計		男性		女性		計		男性		女性		計		男性		女性		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
全身倦怠感	計	653	100.0	307	100.0	346	100.0	407	100.0	200	100.0	207	100.0	246	100.0	107	100.0	139	100.0
	無	162	24.8	87	28.3	75	21.7	95	23.3	49	24.5	46	22.2	67	27.2	38	35.5	29	20.9
	有	491	75.2	220	71.7	271	78.3	312	76.7	151	75.5	161	77.8	179	72.8	69	64.5	110	79.1
頭重・頭痛	計	653	100.0	307	100.0	346	100.0	407	100.0	200	100.0	207	100.0	246	100.0	107	100.0	139	100.0
	無	231	35.4	137	44.6	94	27.2	133	32.7	79	39.5	54	26.1	98	39.8	58	54.2	40	28.8
	有	422	64.6	170	55.4	252	72.8	274	67.3	121	60.5	153	73.9	148	60.2	49	45.8	99	71.2
咳嗽	計	652	100.0	307	100.0	345	100.0	406	100.0	200	100.0	206	100.0	246	100.0	107	100.0	139	100.0
	無	295	45.2	125	40.7	170	49.3	179	44.1	80	40.0	99	48.1	116	47.2	45	42.1	71	51.1
	有	357	54.8	182	59.3	175	50.7	227	55.9	120	60.0	107	51.9	130	52.8	62	57.9	68	48.9
喀痰	計	652	100.0	307	100.0	345	100.0	407	100.0	200	100.0	207	100.0	245	100.0	107	100.0	138	100.0
	無	327	50.2	128	41.7	199	57.7	192	47.2	74	37.0	118	57.0	135	55.1	54	50.5	81	58.7
	有	325	49.8	179	58.3	146	42.3	215	52.8	126	63.0	89	43.0	110	44.9	53	49.5	57	41.3
腹痛	計	651	100.0	306	100.0	345	100.0	406	100.0	200	100.0	206	100.0	245	100.0	106	100.0	139	100.0
	無	402	61.8	201	65.7	201	58.3	247	60.8	125	62.5	122	59.2	155	63.3	76	71.7	79	56.8
	有	249	38.2	105	34.3	144	41.7	159	39.2	75	37.5	84	40.8	90	36.7	30	28.3	60	43.2
下痢	計	652	100.0	307	100.0	345	100.0	406	100.0	200	100.0	206	100.0	246	100.0	107	100.0	139	100.0
	無	389	59.7	166	54.1	223	64.6	235	57.9	103	51.5	132	64.1	154	62.6	63	58.9	91	65.5
	有	263	40.3	141	45.9	122	35.4	171	42.1	97	48.5	74	35.9	92	37.4	44	41.1	48	34.5
便秘	計	650	100.0	306	100.0	344	100.0	405	100.0	199	100.0	206	100.0	245	100.0	107	100.0	138	100.0
	無	342	52.6	192	62.7	150	43.6	207	51.1	118	59.3	89	43.2	135	55.1	74	69.2	61	44.2
	有	308	47.4	114	37.3	194	56.4	198	48.9	81	40.7	117	56.8	110	44.9	33	30.8	77	55.8
しびれ感	計	652	100.0	307	100.0	345	100.0	406	100.0	200	100.0	206	100.0	246	100.0	107	100.0	139	100.0
	無	226	34.7	105	34.2	121	35.1	139	34.2	63	31.5	76	36.9	87	35.4	42	39.3	45	32.4
	有	426	65.3	202	65.8	224	64.9	267	65.8	137	68.5	130	63.1	159	64.6	65	60.7	94	67.6
関節痛	計	649	100.0	303	100.0	346	100.0	406	100.0	199	100.0	207	100.0	243	100.0	104	100.0	139	100.0
	無	200	30.8	100	33.0	100	28.9	112	27.6	58	29.1	54	26.1	88	36.2	42	40.4	46	33.1
	有	449	69.2	203	67.0	246	71.1	294	72.4	141	70.9	153	73.9	155	63.8	62	59.6	93	66.9
月経異常	計	168	100.0	-	-	168	100.0	89	100.0	-	-	89	100.0	79	100.0	-	-	79	100.0
	無	132	78.6	-	-	132	78.6	77	86.5	-	-	77	86.5	55	69.6	-	-	55	69.6
	有	36	21.4	-	-	36	21.4	12	13.5	-	-	12	13.5	24	30.4	-	-	24	30.4
その他	計	124	100.0	59	100.0	65	100.0	65	100.0	27	100.0	38	100.0	59	100.0	32	100.0	27	100.0
	無	57	46.0	30	50.8	27	41.5	25	38.5	13	48.1	12	31.6	32	54.2	17	53.1	15	55.6
	有	67	54.0	29	49.2	38	58.5	40	61.5	14	51.9	26	68.4	27	45.8	15	46.9	12	44.4

表 3 2012 年度内科検診の他覚所見集計結果

他覚所見		総数						認定						未認定					
		計		男性		女性		計		男性		女性		計		男性		女性	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
栄養	計	650	100.0	307	100.0	343	100.0	404	100.0	200	100.0	204	100.0	246	100.0	107	100.0	139	100.0
	無	543	83.5	262	85.3	281	81.9	342	84.7	177	88.5	165	80.9	201	81.7	85	79.4	116	83.5
	有	107	16.5	45	14.7	62	18.1	62	15.3	23	11.5	39	19.1	45	18.3	22	20.6	23	16.5
心音	計	649	100.0	305	100.0	344	100.0	404	100.0	199	100.0	205	100.0	245	100.0	106	100.0	139	100.0
	無	627	96.6	298	97.7	329	95.6	386	95.5	194	97.5	192	93.7	241	98.4	104	98.1	137	98.6
	有	22	3.4	7	2.3	15	4.4	18	4.5	5	2.5	13	6.3	4	1.6	2	1.9	2	1.4
呼吸音	計	651	100.0	307	100.0	344	100.0	405	100.0	200	100.0	205	100.0	246	100.0	107	100.0	139	100.0
	無	644	98.9	304	99.0	340	98.8	398	98.3	197	98.5	201	98.0	246	100.0	107	100.0	139	100.0
	有	7	1.1	3	1.0	4	1.2	7	1.7	3	1.5	4	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肝腫	計	646	100.0	304	100.0	342	100.0	403	100.0	199	100.0	204	100.0	243	100.0	105	100.0	138	100.0
	無	644	99.7	303	99.7	341	99.7	401	99.5	198	99.5	203	99.5	243	100.0	105	100.0	138	100.0
	有	2	0.3	1	0.3	1	0.3	2	0.5	1	0.5	1	0.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
脾腫	計	645	100.0	304	100.0	341	100.0	402	100.0	199	100.0	203	100.0	243	100.0	105	100.0	138	100.0
	無	645	100.0	304	100.0	341	100.0	402	100.0	199	100.0	203	100.0	243	100.0	105	100.0	138	100.0
	有	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
浮腫	計	646	100.0	305	100.0	341	100.0	403	100.0	199	100.0	204	100.0	243	100.0	106	100.0	137	100.0
	無	620	96.0	297	97.4	323	94.7	388	96.3	193	97.0	195	95.6	232	95.5	104	98.1	128	93.4
	有	26	4.0	8	2.6	18	5.3	15	3.7	6	3.0	9	4.4	11	4.5	2	1.9	9	6.6
リンパ節腫大	計	644	100.0	305	100.0	339	100.0	403	100.0	199	100.0	204	100.0	241	100.0	106	100.0	135	100.0
	無	641	99.5	304	99.7	337	99.4	402	99.8	199	100.0	203	99.5	239	99.2	105	99.1	134	99.3
	有	3	0.5	1	0.3	2	0.6	1	0.2	0	0.0	1	0.5	2	0.8	1	0.9	1	0.7
四肢けん反射	計	644	100.0	306	100.0	338	100.0	402	100.0	200	100.0	202	100.0	242	100.0	106	100.0	136	100.0
	無	540	83.9	248	81.0	292	86.4	335	83.3	156	78.0	179	88.6	205	84.7	92	86.8	113	83.1
	有	104	16.1	58	19.0	46	13.6	67	16.7	44	22.0	23	11.4	37	15.3	14	13.2	23	16.9
感覚障害	計	638	100.0	300	100.0	338	100.0	399	100.0	197	100.0	202	100.0	239	100.0	103	100.0	136	100.0
	無	532	83.4	243	81.0	289	85.5	322	80.7	151	76.6	171	84.7	210	87.9	92	89.3	118	86.8
	有	106	16.6	57	19.0	49	14.5	77	19.3	46	23.4	31	15.3	29	12.1	11	10.7	18	13.2
胸部レ線	計	597	100.0	287	100.0	310	100.0	393	100.0	196	100.0	197	100.0	204	100.0	91	100.0	113	100.0
	無	423	70.9	202	70.4	221	71.3	273	69.5	136	69.4	137	69.5	150	73.5	66	72.5	84	74.3
	有	174	29.1	85	29.6	89	28.7	120	30.5	60	30.6	60	30.5	54	26.5	25	27.5	29	25.7
心電図	計	615	100.0	293	100.0	322	100.0	402	100.0	199	100.0	203	100.0	213	100.0	94	100.0	119	100.0
	無	408	66.3	169	57.7	239	74.2	262	65.2	110	55.3	152	74.9	146	68.5	59	62.8	87	73.1
	有	207	33.7	124	42.3	83	25.8	140	34.8	89	44.7	51	25.1	67	31.5	35	37.2	32	26.9
肝・胆・脾エコー	計	202	100.0	90	100.0	112	100.0	106	100.0	47	100.0	59	100.0	96	100.0	43	100.0	53	100.0
	無	65	32.2	29	32.2	36	32.1	34	32.1	16	34.0	18	30.5	31	32.3	13	30.2	18	34.0
	有	137	67.8	61	67.8	76	67.9	72	67.9	31	66.0	41	69.5	65	67.7	30	69.8	35	66.0

表 4 2012 年度皮膚科検診集計結果

問診及び他覚所見	総数						認定						未認定						
	計		男性		女性		計		男性		女性		計		男性		女性		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
問診																			
最近の 化膿傾向	計	649	100.0	304	100.0	345	100.0	402	100.0	197	100.0	205	100.0	247	100.0	107	100.0	140	100.0
	無	542	83.5	249	81.9	293	84.9	329	81.8	160	81.2	169	82.4	213	86.2	89	83.2	124	88.6
	有	107	16.5	55	18.1	52	15.1	73	18.2	37	18.8	36	17.6	34	13.8	18	16.8	16	11.4
最近の粉りゅう 再発傾向	計	648	100.0	303	100.0	345	100.0	399	100.0	195	100.0	204	100.0	249	100.0	108	100.0	141	100.0
	無	511	78.9	226	74.6	285	82.6	301	75.4	142	72.8	159	77.9	210	84.3	84	77.8	126	89.4
	有	137	21.1	77	25.4	60	17.4	98	24.6	53	27.2	45	22.1	39	15.7	24	22.2	15	10.6
かつての ざ瘡様皮疹	計	647	100.0	304	100.0	343	100.0	401	100.0	197	100.0	204	100.0	246	100.0	107	100.0	139	100.0
	無	340	52.6	141	46.4	199	58.0	195	48.6	88	44.7	107	52.5	145	58.9	53	49.5	92	66.2
	有	307	47.4	163	53.6	144	42.0	206	51.4	109	55.3	97	47.5	101	41.1	54	50.5	47	33.8
かつての 色素沈着	計	642	100.0	304	100.0	338	100.0	398	100.0	197	100.0	201	100.0	244	100.0	107	100.0	137	100.0
	無	471	73.4	226	74.3	245	72.5	272	68.3	141	71.6	131	65.2	199	81.6	85	79.4	114	83.2
	有	171	26.6	78	25.7	93	27.5	126	31.7	56	28.4	70	34.8	45	18.4	22	20.6	23	16.8
他覚所見																			
黒色面皰	計	653	100.0	307	100.0	346	100.0	404	100.0	199	100.0	205	100.0	249	100.0	108	100.0	141	100.0
	無	538	82.4	233	75.9	305	88.2	324	80.2	152	76.4	172	83.9	214	85.9	81	75.0	133	94.3
	有	115	17.6	74	24.1	41	11.8	80	19.8	47	23.6	33	16.1	35	14.1	27	25.0	8	5.7
ざ瘡様皮疹	計	653	100.0	307	100.0	346	100.0	404	100.0	199	100.0	205	100.0	249	100.0	108	100.0	141	100.0
	無	567	86.8	259	84.4	308	89.0	346	85.6	166	83.4	180	87.8	221	88.8	93	86.1	128	90.8
	有	86	13.2	48	15.6	38	11.0	58	14.4	33	16.6	25	12.2	28	11.2	15	13.9	13	9.2
瘢痕化	計	652	100.0	306	100.0	346	100.0	403	100.0	198	100.0	205	100.0	249	100.0	108	100.0	141	100.0
	無	580	89.0	262	85.6	318	91.9	353	87.6	170	85.9	183	89.3	227	91.2	92	85.2	135	95.7
	有	72	11.0	44	14.4	28	8.1	50	12.4	28	14.1	22	10.7	22	8.8	16	14.8	6	4.3
色素沈着	計	652	100.0	306	100.0	346	100.0	403	100.0	198	100.0	205	100.0	249	100.0	108	100.0	141	100.0
	無	619	94.9	292	95.4	327	94.5	378	93.8	187	94.4	191	93.2	241	96.8	105	97.2	136	96.5
	有	33	5.1	14	4.6	19	5.5	25	6.2	11	5.6	14	6.8	8	3.2	3	2.8	5	3.5
爪変形	計	649	100.0	306	100.0	343	100.0	402	100.0	198	100.0	204	100.0	247	100.0	108	100.0	139	100.0
	無	618	95.2	290	94.8	328	95.6	383	95.3	186	93.9	197	96.6	235	95.1	104	96.3	131	94.2
	有	31	4.8	16	5.2	15	4.4	19	4.7	12	6.1	7	3.4	12	4.9	4	3.7	8	5.8

表 5 2012 年度眼科検診集計結果

主訴及び他覚所見	総数						認定						未認定						
	計		男性		女性		計		男性		女性		計		男性		女性		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
主訴																			
眼脂過多	計	641	100.0	302	100.0	339	100.0	398	100.0	196	100.0	202	100.0	243	100.0	106	100.0	137	100.0
	無	519	81.0	236	78.1	283	83.5	321	80.7	150	76.5	171	84.7	198	81.5	86	81.1	112	81.8
	有	122	19.0	66	21.9	56	16.5	77	19.3	46	23.5	31	15.3	45	18.5	20	18.9	25	18.2
他覚所見																			
眼瞼浮腫	計	639	100.0	302	100.0	337	100.0	397	100.0	196	100.0	201	100.0	242	100.0	106	100.0	136	100.0
	無	637	99.7	300	99.3	337	100.0	396	99.7	195	99.5	201	100.0	241	99.6	105	99.1	136	100.0
	有	2	0.3	2	0.7	0	0.0	1	0.3	1	0.5	0	0.0	1	0.4	1	0.9	0	0.0
眼瞼結膜色素沈着	計	639	100.0	302	100.0	337	100.0	397	100.0	196	100.0	201	100.0	242	100.0	106	100.0	136	100.0
	無	633	99.1	299	99.0	334	99.1	391	98.5	193	98.5	198	98.5	242	100.0	106	100.0	136	100.0
	有	6	0.9	3	1.0	3	0.9	6	1.5	3	1.5	3	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
瞼板腺嚢胞形成	計	639	100.0	302	100.0	337	100.0	397	100.0	196	100.0	201	100.0	242	100.0	106	100.0	136	100.0
	無	621	97.2	289	95.7	332	98.5	386	97.2	187	95.4	199	99.0	235	97.1	102	96.2	133	97.8
	有	18	2.8	13	4.3	5	1.5	11	2.8	9	4.6	2	1.0	7	2.9	4	3.8	3	2.2
瞼板腺チーズ様分泌物圧出	計	635	100.0	301	100.0	334	100.0	395	100.0	195	100.0	200	100.0	240	100.0	106	100.0	134	100.0
	無	634	99.8	300	99.7	334	100.0	394	99.7	194	99.5	200	100.0	240	100.0	106	100.0	134	100.0
	有	1	0.2	1	0.3	0	0.0	1	0.3	1	0.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

表 6 2012 年度歯科検診集計結果

主訴及び他覚所見		総数						認定						未認定					
		計		男性		女性		計		男性		女性		計		男性		女性	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
主訴	計	615	100.0	293	100.0	322	100.0	381	100.0	191	100.0	190	100.0	234	100.0	102	100.0	132	100.0
	無	408	66.3	209	71.3	199	61.8	253	66.4	130	68.1	123	64.7	155	66.2	79	77.5	76	57.6
	有	207	33.7	84	28.7	123	38.2	128	33.6	61	31.9	67	35.3	79	33.8	23	22.5	56	42.4
口腔所見	計	616	100.0	294	100.0	322	100.0	381	100.0	190	100.0	191	100.0	235	100.0	104	100.0	131	100.0
	無	442	71.8	200	68.0	242	75.2	285	74.8	137	72.1	148	77.5	157	66.8	63	60.6	94	71.8
	有	174	28.2	94	32.0	80	24.8	96	25.2	53	27.9	43	22.5	78	33.2	41	39.4	37	28.2
辺縁性 歯周炎	計	617	100.0	295	100.0	322	100.0	382	100.0	191	100.0	191	100.0	235	100.0	104	100.0	131	100.0
	無	364	59.0	138	46.8	226	70.2	218	57.1	81	42.4	137	71.7	146	62.1	57	54.8	89	67.9
	有	253	41.0	157	53.2	96	29.8	164	42.9	110	57.6	54	28.3	89	37.9	47	45.2	42	32.1
歯牙萌出 異常	計	617	100.0	295	100.0	322	100.0	382	100.0	191	100.0	191	100.0	235	100.0	104	100.0	131	100.0
	無	615	99.7	294	99.7	321	99.7	381	99.7	190	99.5	191	100.0	234	99.6	104	100.0	130	99.2
	有	2	0.3	1	0.3	1	0.3	1	0.3	1	0.5	0	0.0	1	0.4	0	0.0	1	0.8
歯牙着色	計	617	100.0	295	100.0	322	100.0	382	100.0	191	100.0	191	100.0	235	100.0	104	100.0	131	100.0
	無	615	99.7	294	99.7	321	99.7	381	99.7	190	99.5	191	100.0	234	99.6	104	100.0	130	99.2
	有	2	0.3	1	0.3	1	0.3	1	0.3	1	0.5	0	0.0	1	0.4	0	0.0	1	0.8
歯牙形成 不全	計	617	100.0	295	100.0	322	100.0	382	100.0	191	100.0	191	100.0	235	100.0	104	100.0	131	100.0
	無	617	100.0	295	100.0	322	100.0	382	100.0	191	100.0	191	100.0	235	100.0	104	100.0	131	100.0
	有	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
咬合異常	計	613	100.0	293	100.0	320	100.0	380	100.0	191	100.0	189	100.0	233	100.0	102	100.0	131	100.0
	無	601	98.0	289	98.6	312	97.5	375	98.7	189	99.0	186	98.4	226	97.0	100	98.0	126	96.2
	有	12	2.0	4	1.4	8	2.5	5	1.3	2	1.0	3	1.6	7	3.0	2	2.0	5	3.8
その他	計	613	100.0	293	100.0	320	100.0	380	100.0	191	100.0	189	100.0	233	100.0	102	100.0	131	100.0
	無	602	98.2	288	98.3	314	98.1	372	97.9	186	97.4	186	98.4	230	98.7	102	100.0	128	97.7
	有	11	1.8	5	1.7	6	1.9	8	2.1	5	2.6	3	1.6	3	1.3	0	0.0	3	2.3
色素沈着所見	計	619	100.0	296	100.0	323	100.0	383	100.0	192	100.0	191	100.0	236	100.0	104	100.0	132	100.0
	無	424	68.5	180	60.8	244	75.5	265	69.2	118	61.5	147	77.0	159	67.4	62	59.6	97	73.5
	有	195	31.5	116	39.2	79	24.5	118	30.8	74	38.5	44	23.0	77	32.6	42	40.4	35	26.5
頬粘膜	計	615	100.0	293	100.0	322	100.0	381	100.0	190	100.0	191	100.0	234	100.0	103	100.0	131	100.0
	無	553	89.9	253	86.3	300	93.2	341	89.5	164	86.3	177	92.7	212	90.6	89	86.4	123	93.9
	有	62	10.1	40	13.7	22	6.8	40	10.5	26	13.7	14	7.3	22	9.4	14	13.6	8	6.1
口蓋粘膜	計	615	100.0	292	100.0	323	100.0	380	100.0	189	100.0	191	100.0	235	100.0	103	100.0	132	100.0
	無	593	96.4	280	95.9	313	96.9	366	96.3	183	96.8	183	95.8	227	96.6	97	94.2	130	98.5
	有	22	3.6	12	4.1	10	3.1	14	3.7	6	3.2	8	4.2	8	3.4	6	5.8	2	1.5
口唇粘膜	計	616	100.0	293	100.0	323	100.0	381	100.0	190	100.0	191	100.0	235	100.0	103	100.0	132	100.0
	無	581	94.3	278	94.9	303	93.8	361	94.8	177	93.2	184	96.3	220	93.6	101	98.1	119	90.2
	有	35	5.7	15	5.1	20	6.2	20	5.2	13	6.8	7	3.7	15	6.4	2	1.9	13	9.8

分担研究報告書

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

研究分担者 石橋達朗 九州大学大学院医学研究院眼科学分野 教授

研究要旨 平成 25 年度油症患者の眼症状を追跡調査した。**A. 研究目的**

研究の目的は、油症患者の眼所見の把握および治療法の確立である。したがって、患者の眼症状を把握し、その症状、苦痛を除くことに関する研究である。

B. 研究方法

平成 25 年度の油症検診が下記の通り行われた。

9 月 4 日久留米会場・受診者数 37 名（うち患者 23 名・未認定者 14 名）、9 月 11 日北九州会場・受診者 55 名（うち患者 43 名・未認定者 12 名）、9 月 14 日福岡会場・受診者 73 名（うち患者 59 名・未認定者 14 名）、9 月 19 日北九州会場・受診者 49 名（うち患者 40 名・未認定者 9 名）、9 月 21 日福岡会場・受診者 62 名（うち患者 46 名・未認定者 16 名）。受診者合計は 276 名（うち患者 211 名・未認定者 65 名）であった。

眼科的所見として、眼脂過多、眼瞼浮腫、眼瞼結膜色素沈着、瞼板腺嚢胞形成、瞼板腺チーズ様分泌物圧出の 5 項目を検討した。

C. 結果

今年の受診者は 276 名であり、過去 5 年間では最多であった。

自覚症状では眼脂過多を訴えるものが多かったが、その程度は軽く、油症の影響とは考えにくかった。他覚所見として慢性期の油症患者において診断的価値が高い眼症状である眼瞼結膜色素沈着と瞼板腺チーズ様分泌物は観察できなかった。

D・E. 考察・結論

油症患者の眼科領域における臨床所見はほとんど見られなくなっているが、今後の慎重な経過観察が必要である。さらに油症との直接の関係はないが、白内障の手術を受けた受診者が多く見られた。これは受診者の高齢化が主な原因と思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

分担研究報告書

油症検診受診者におけるマイボーム腺の形態

研究分担者 上松 聖典 長崎大学病院眼科 講師

研究協力者 北岡 隆 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 眼科・視覚科学分野 教授

研究要旨：油症検診受診者 132 名について、マイボーム腺の欠損の程度をマイボスコアとして 13 段階にスコアリングした。マイボスコアと年齢及び血中 PeCDF 濃度の相関を重回帰分析で検討した。その結果、油症患者におけるマイボーム腺欠損の程度には年齢が関与するが、血中 PeCDF 濃度は関与しなかった。

A. 研究目的

油症患者における慢性的な血中ダイオキシン類濃度の上昇がマイボーム腺障害を来すか調査するため、油症検診受診者のマイボーム腺欠損の程度と、年齢及び血中 PeCDF 濃度の相関を重回帰分析で検討した。

B. 研究方法

長崎県油症検診の 3 地区すなわち、玉之浦、奈留、長崎地区において 2013 年度に油症検診の眼科部門を受診した認定患者のうち、マイボグラフィでの評価が可能で、血中 PeCDF 濃度が得られた 132 名を研究対象とした。両眼の上下眼瞼をマイボグラフィ観察しマイボーム腺の欠損の程度を 4 段階、すなわち(0)マイボーム腺の欠損なし、(1)マイボーム腺の欠損が 1/3 未満、(2)マイボーム腺の欠損が 1/3 以上 2/3 未満、(3)マイボーム腺の欠損が 2/3 以上、にマイボスコアとしてスコアリングした。左右上下の眼瞼のマイボスコアの合計値(0~12)と年齢、性別、認定の有無および血中 2, 3, 4, 7, 8PeCDF 濃度が相関するか、単変量解析を行った。さらに単変量解析で相関を認めた年齢及び血中 PeCDF 濃度を説明変数、マイボスコアを目的変数

として重回帰分析を行った。血中 PeCDF 濃度は 2012 年度には認定患者では測定されなかったため、2003 年度から 2011 年度における直近の測定値を用いた。統計解析には StatFlexV6®を使用した。

(倫理面への配慮)

本研究のデータ解析においては、個人が特定できるようなデータは存在しない。

C. 研究結果

対象者は男性 61 名、女性 71 名で、年齢は中央値 69.5 歳(14~91 歳)であった。認定者は 104 名(78.8%)、非認定者は 28 名(21.2%)であった。血中 2, 3, 4, 7, 8PeCDF 濃度の中央値は 29.7pg/g-lipid(4.3~543.4 pg/g -lipid)であった。単変量解析では年齢と血中 PeCDF 濃度がマイボスコアと関連があったが、性別と認定区分はマイボスコアと関連はなかった(図 1)。年齢及び血中 PeCDF 濃度を説明変数、マイボスコアを目的変数として重回帰解析を行ったところ、年齢がマイボスコアの上昇と有意に相関していたが、血中 PeCDF 濃度はマイボスコアと有意に相関していなかった(表 1)。また、年齢と血中 PeCDF 濃度に関連が見られた(図 2)。

D. 考察

油症事件が発生して 40 年以上が経過し、慢性期の油症患者において診断価値が高い眼症状である眼瞼結膜色素沈着と瞼板腺チーズ様分泌物は、ほとんど観察されなくなった。しかし、平成 22 年 3 月の厚生労働省による報道発表資料「油症患者に係る健康実態調査結果の報告」によると油症患者の調査票における「眼の病気」の罹患状況は、依然、眼脂過多（めやに）が 43.9% と最多であった。慢性的な血中ダイオキシン類濃度の上昇により、マイボーム腺が持続的に障害される可能性も考えられる。マイボーム腺は障害されると次第に欠損していくが、最近マイボーム腺の形態を観察できるマイボグラフィという装置が開発され、マイボーム腺欠損の程度を評価することが可能となった^{1,2)}。そこで、今回は油症検診受診者について、マイボーム腺欠損の程度をマイボスコアとして 13 段階にスコアリングし、マイボスコアと年齢及び血中 PeCDF 濃度の相関を重回帰分析で検討した。

今回の調査において、単変量解析ではマイボスコアは性別及び認定区分とは相関しなかったが、年齢及び血中 PeCDF 濃度と関連があった。年齢及び血中 PeCDF 濃度との関連を詳しく解析するため、年齢及び血中 PeCDF 濃度を説明変数、マイボスコアを目的変数として重回帰分析を行ったところ、年齢がマイボスコアの上昇と有意に相関していたが、血中 PeCDF 濃度はマイボスコアと有意に相関していなかった。また年齢と血中 PeCDF 濃度には関連が見られた。この結果より、マイボスコアと血中 PeCDF 濃度は明らかな相関関係は認められないと考えられた。

E. 結論

油症患者におけるマイボーム腺欠損の程度には年齢が関与するが、性別、認定区分、血中 PeCDF 濃度は関与しなかった。

F. 研究発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 なし

参考文献

- 1) Arita R, Itoh K, Inoue K, et al. Noncontact infrared meibography to document age-related changes of the meibomian glands in a normal population. *Ophthalmology*. 115:911-915. 2008
- 2) Arita R, Itoh K, Maeda S, et al. Proposed diagnostic criteria for seborrheic meibomian gland dysfunction. *Cornea*. 29:980-984. 2010

図1 マイボスコア(M Score)と各因子の分布

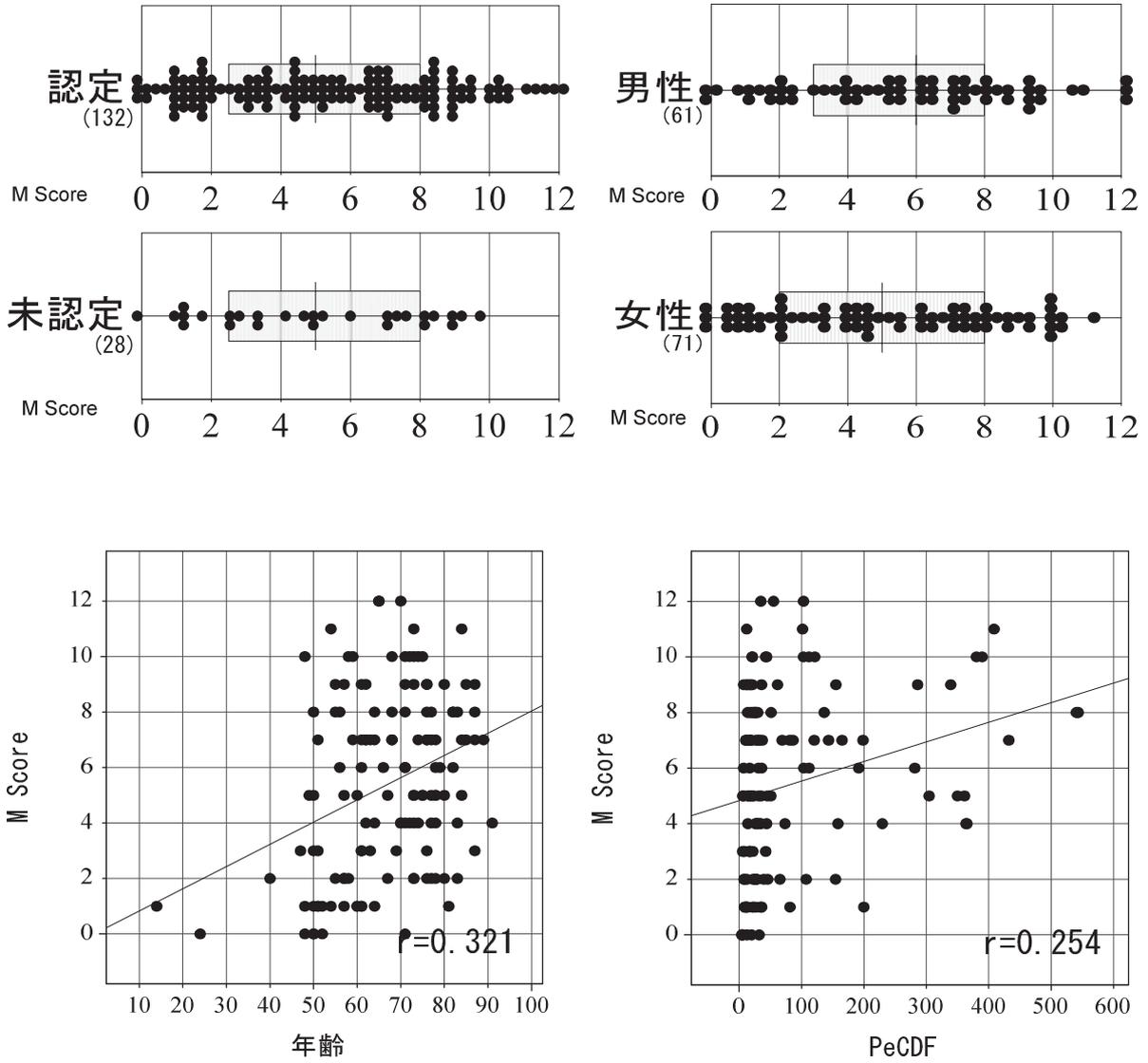
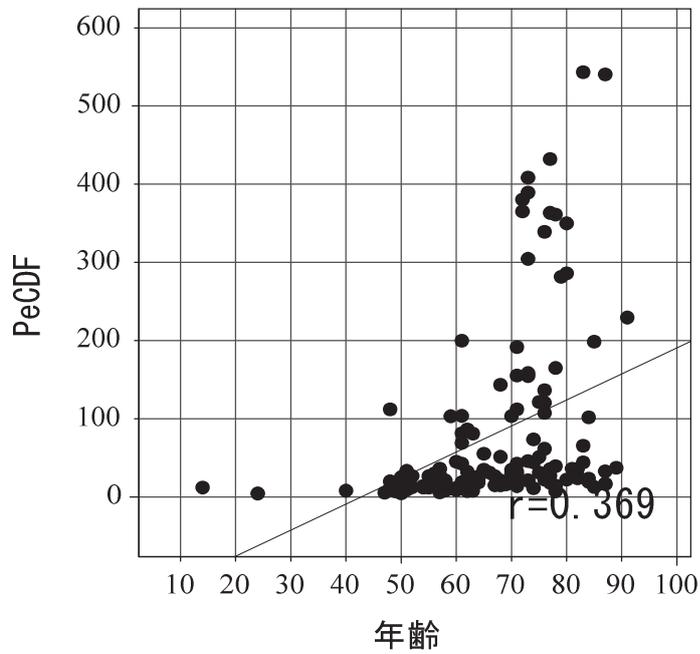


表 1 マイボスコアに対する年齢及び血中 PeCDF 濃度の重回帰分析

<< 重回帰分析 >> 目的変数 : M Score 有効データ数 = 132

変数名	β	SE(β)	std β	t値	df	P
	0.64866	1.44662				
年齢	0.06565	0.02213	0.2630	2.96671	129	0.00359
PeCDF	0.00435	0.00245	0.1570	1.77102	129	0.07892

図 2 年齢と血中 PeCDF 濃度の分布と相関係数



分担研究報告書

油症患者における唾液の性状に関する研究

研究分担者 吉富 泉 諫早総合病院歯科口腔外科 部長、
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
口腔腫瘍治療学分野 客員研究員
研究協力者 川崎五郎 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
口腔腫瘍治療学分野 准教授

研究要旨 油症地区における唾液の性状について検討するために、2012 年度長崎県地区における検診の際に唾液を採取し分析可能であった症例についてメタボローム解析を行った。121 種の代謝産物が同定され、対照と比較して平均して 2 倍以上の値を示したものが 38 産物、うち 4 倍以上の値を示したものが 11 産物みられた。高い値を示した代謝産物のなかにはアミノ酸が多く含まれており、唾液腺細胞におけるプロテアーゼ活性の上昇との因果関係が示唆された。

A. 研究目的

油症患者における口腔領域の症状としては、口腔粘膜色素沈着や口腔乾燥症などがあげられる。PCB が唾液腺に影響を及ぼすことはすでに報告されている。唾液は口腔環境に大きな影響を及ぼすと考えられるが、油症患者の唾液に関する研究はほとんどみられない。今回は、唾液をメタボローム解析することにより唾液中の代謝産物を測定し、PCB の口腔環境に及ぼす影響を検討した。

B. 研究方法

平成 25 年度長崎県油症検診（長崎市および五島市）において歯科検診を行った患者を対象とした。通常の歯科検診の際、唾液を採取可能であった認定患者を対象とした。その際、対象者の条件として、データに性差や口腔内の炎症や歯の汚れなどの影響を少なくするため、今回の対象者としては男性で歯の本数など

口腔環境の類似した患者をランダムに選んだ。さらに測定に可能な十分量の唾液の採取できた認定患者のうち無作為に選んだ 3 症例について検討した。

採取した唾液 50ul に対し、内部標準物質の濃度が 1000uM となるように調整した 20ul の水溶液及び 30ul の Milli-Q 水を加えて攪拌し、限外ろ過チューブ（ウルトラフリー MC PLHCC, HMT, 遠心式フィルターユニット 5kDa）に移し取った。これを遠心（9100 x g, 4 度, 60 分）し、限外ろ過処理を行った。陽イオン性代謝物質（カチオンモード）と陰イオン性代謝物質（アニオンモード）の測定を行った。

（倫理面への配慮）

本研究のデータ解析においては、個人が特定できるようなデータは存在しない。

C. 結果

同定できた代謝産物は 121 種であった。対照群と比較して、2 倍以上の値を示した代謝産物は 38 であった。そのうち 4 倍以上の値を示していたものが 11 で、さらに 5 倍以上の値を示すものは 6 含まれていた。4 倍以上の値を示した代謝産物は Pro, N-Acetylspermidine, Sarcosine, XC0001, p-Hydroxyphenylacetic acid, Glucosamine, 3-(4-Hydroxyphenyl) propionic acid, Ala-Ala, Met, Leu, Ile であった。

D. 考察

著者らはマウスを用いた実験で、PCB が唾液腺に影響を及ぼすことを報告したが、唾液の性状にも影響が出ていることが考えられる。これまで、油症患者の口腔乾燥症に対する報告はあるが、唾液の性状について検討した研究報告はみられない。そこで、今回は、油症患者における唾液の性状が変化しているかどうかを調べることを目的に研究を行った。

唾液の主要成分は Na⁺、K⁺、Ca²⁺、Cl⁻、HCO₃⁻、無機リン酸であり、この他、Mg²⁺、亜硝酸イオンや F⁻が含まれる。有機物としては、殺菌・抗菌作用を持つリゾチーム、ラクトフェリン、ヒスタチン、ペルオキシダーゼ、シアロペルオキシダーゼ、ミエロペルオキシダーゼ、免疫グロブリン IgA、IgG、IgM などが含まれる。消化作用を持つものとしては、アミラーゼ、マルターゼ、リパーゼなどがある。今回は、特に唾液に含まれる代謝産物に関する検討を行った。方法としては生体内に存在する全代謝産物を網羅的に解析するメタボローム解析を用いて研究した。

今回の研究結果では、121 の代謝産物が同定できた。対照群と比較して数種類のアミノ酸が高い値を示していた。以前行ったマウスを用いた実験では、形態学的な検討結果で、PCB を投与したマウスの唾液腺細胞中にライソゾームが多く発現しているのがみられた。また生化学的にも数種類のプロテアーゼ活性の上昇を認めた。今回の結果から、唾液腺のプロテアーゼ活性が上昇しその結果代謝産物としてアミノ酸の上昇がみられた可能性がある。しかしながら今回は、歯科検診時に唾液を採取したため、唾液を採取する際に純粋な唾液以外にプラークなどの成分が含まれている可能性がある。今後は、より純粋な唾液を採取することと症例を増やして解析する必要があると考えられる。

E. 結論

油症患者における唾液のメタボローム解析を行った。対照に比べて 2 倍以上の値を示したものは 38 種認められ、高い値を示した代謝産物の中にはアミノ酸などが多く含まれていた。

F. 研究発表

なし

G. 知的所有権の出願・登録状況

なし

分担研究報告書

油症患者における骨密度の解析

研究分担者 岩本幸英 九州大学大学院医学研究院整形外科学分野 教授

研究協力者 福士純一 九州大学病院整形外科 助教

研究要旨 2011 年度全国油症一斉検診の受診者 460 名において骨密度を測定し、ダイオキシン類濃度との関連について検討した。女性の 35.0%、男性の 4.9%に YAM%70 未満の骨密度低下を認め、骨粗鬆症と判定された。末梢血ダイオキシン類濃度と骨密度との関連を解析すると、複数の異性体においてダイオキシン類濃度と骨密度との間に正の関連を認めた。

A. 研究目的

油症患者へのアンケート結果から、血中ダイオキシン類濃度の増加と、身長縮みとの間に正の関連があることが判明し、2007 年度より福岡県および長崎県の油症検診において、2009 年度からは全国の検診会場にて骨密度測定が施行されている。骨密度とダイオキシン類濃度との関連について評価検討することが本研究の目的である。

B. 研究方法

2011 年度に油症一斉検診に参加し、二重 X 線吸収法 (DXA) にて骨密度測定を行った受診者 460 名を対象とした。

骨密度は非利き腕の橈骨遠位端を DXA 法にて測定した。機材は ALOKA DCS-600EX (福岡県、大阪府、山口県、高知県、鹿児島県)、東洋メディック Discovery Wi (広島県、島根県)、DTX-200 (長崎県)、ホロジック Delphi A (埼玉県) を用いた。若年成人 (20-44 才) の平均骨密度 (YAM) に対する評価として T スコアを、同一年齢の平均骨密度に対する評価として Z スコアを用いた。

$T \text{ スコア} = (\text{骨密度} / \text{YAM}) \times 100$

$Z \text{ スコア} = (\text{骨密度} - \text{同一年齢の平均骨密度}) / \text{同一年齢の平均骨密度の標準偏差}$

ダイオキシン類濃度については、2006 年度以降にて測定された結果を用いて、骨密度との関連を検討した。

(倫理面への配慮)

データ解析は、匿名化された結果を用いて行われ、個人情報の保護について厳重な配慮がなされた。

C. 研究結果

解析対象者は男性 206 名、女性 254 名で、福岡県 193 名 (男性 78 名、女性 115 名)、長崎県 192 名 (男性 85 名、女性 107 名)、その他の県 75 名 (男性 43 名、女性 32 名) であった。平均年齢は男性 63.4 才、女性 64.0 才であった。このうち未認定者は男性 69 名、女性 93 名で計 162 名であった。

YAM70-80% の骨量低下を、男性 19 名 (9.2%)、女性 48 名 (18.9%) に、YAM70% 未満の低下を男性 10 名 (4.9%)、女性では 89 名 (35.0%) に認めた。認定者と未認定者の間で、骨密度に有意な差はなかった。

解析対象者の年齢と T スコア、Z スコア

の散布図を図 1 に示す。男女ともに年齢が高いほど T スコアは減少し、強い負の関連を認めた。Z スコアの平均値 (SD) は男性 0.32 (1.60)、女性 0.07 (1.42) であった。

骨密度とダイオキシン類濃度との関連を検討した結果を、表 1 に示す。Z スコアは男性においては 2,3,7,8-TCDD、3,3',4,4'-TCB (#77) と、女性で 3,3',4,4'-TCB (#77)、T non-ortho PCB-TEQ と正に関連していた。

D. 考察

生体内で検出されるレベルのダイオキシン類濃度が骨密度にどのように影響するのかは、不明な点が多い。動物における検討では、動物種や異性体の種類、性差などによって、骨密度への影響が異なることが示唆されている。

我々は以前に福岡県と長崎県の検診結果を解析し、複数のダイオキシン類異性体と骨密度との間に正の関連があることを報告している。昨年より、福岡・長崎以外の約 80 名を加えて解析しているが、これまでと同様の傾向であることが示された。骨密度が高くとも脆弱性骨折を生じやすい病態も存在することから、今後、油症患者における脆弱性骨折の発生についての調査を予定している。

E. 結論

全国の油症検診受診者において骨密度を測定し、複数のダイオキシン類異性体と骨密度の間に、正の関連を認めた。

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図1：年齢とTスコア、Zスコアの散布図

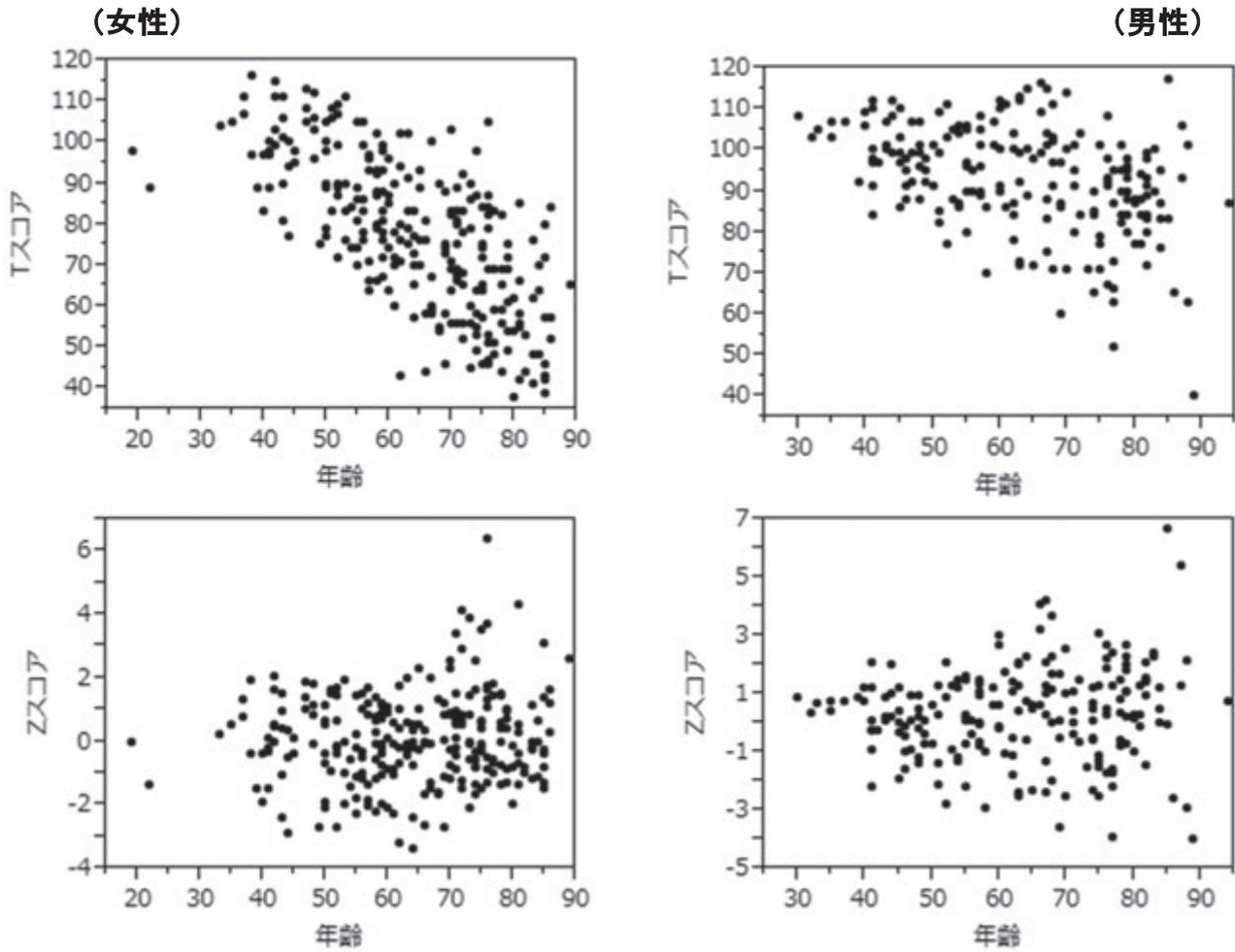


表1:末梢血ダイオキシン類濃度と骨密度との関連

vs. 変数	男性		女性	
	相関	有意確率	相関	有意確率
2,3,7,8-TCDD	0.2239	0.0237	0.1144	0.2152
1,2,3,4,7,8-HxCDD	0.1777	0.074	0.0788	0.3945
1,2,3,7,8,9-HxCDD	-0.0943	0.3458	0.1533	0.0959
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	0.1393	0.1626	-0.0134	0.8847
2,3,7,8-TCDF	0.1618	0.1043	0.1618	0.1043
1,2,3,7,8-PeCDF	0.0678	0.4982	0.0678	0.4982
2,3,4,6,7,8-HxCDF	0.0658	0.5109	0.0658	0.5109
3,3',4,4'-TCB(#77)	0.2384	0.0158	0.1802	0.0499
3,3',4,4',5-PeCB(#126)	0.1444	0.1477	0.0615	0.5066
T Non-ortho PCBs-TEQ	0.069	0.4907	0.2008	0.0286

分担研究報告書

カネミ油症検診者の体重減少と成長ホルモン・骨密度の関係、及び CK・アルドラーゼの経年変化について

研究分担者 吉村 俊朗 長崎大学医歯薬学総合研究科保健学専攻 教授
研究協力者 川崎 涼子 長崎大学医歯薬学総合研究科保健学専攻 助教

研究要旨 血清クレアチン・キナーゼ値や血清アルドラーゼ値の異常率は年々低下している。2009年から2013年の長崎県カネミ油症検診者で検討した。身長、体重、前腕骨骨密度と踵骨強度を測定し、骨型酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ、血清骨型アルカリフォスファターゼ、尿中血清 I 型コラーゲン架橋N-テロペプチドと血液PCB濃度、血液PCQ濃度との関係を検討した。男性では低身長、低体重を認めた。骨の種類によりPCB等の骨への影響が異なる可能性がある。PCBは踵強度を低下させる可能性があるが、ソマトメジンCは閉経後女性の前腕骨骨密度と正の相関関係をしめしている。その影響に関しては、今後検討が必要である。

はじめに

これまで、カネミ油症検診者では血清クレアチン・キナーゼ値（以下、血清CK）の上昇や血清アルドラーゼ値（以下、血清ALD）の低下が認められることに着目し、年次変化を追跡してきた¹⁻⁵⁾。2013年の検査結果を加えて報告する。

PCB やダイオキシンは骨代謝に影響を及ぼしうることが報告されており、カネミ油症検診者においても骨粗鬆症の合併の可能性が指摘されている。しかしながら、その見解は一定ではないため、さらに検討を加えてカネミ油症における骨粗鬆症とPCB等の因果関係を明らかにしていく必要がある。

長崎県のカネミ油症検診者を対象とした検討では、検診者の30%に骨粗鬆症が認められ、骨量減少群は25%に認められた⁶⁾。そこで、昨年度は過去のPCB血液濃度を求め、骨密度と骨代謝の影響を検討した。ソマトメジンC (IGF-1) は骨細胞活動の主要調節因子で骨基質定着の増進、コラーゲン分解の減少、骨芽細胞の動員を押し進める役割がある。そして、マウス実験ではlinear bone、transverse boneの成長と骨石灰化の調節を行うと報告され⁷⁾、BMDと相関関係を示す一方で、低IGF-1濃度は閉

経後女性の高い臀部骨折リスクと関連するとも報告されている⁸⁾。従って、今年度は骨密度に影響を及ぼすソマトメジンC (IGF-1) の血中濃度を測定し、骨密度への影響を検討した。

対象と方法

1, 血清ALDと血清CK異常率の年次推移

1995年～2013年までのカネミ油症検診者データ全てを使用し、血清CKが上昇した率と血清アルドラーゼ (ALD) 低値を示した率を各年ごとに算出した。

2, 骨密度と骨代謝マーカー

血中PCBs、PCQ濃度と骨代謝マーカーの関係

2009年から2011年の長崎県カネミ油症検診者で、1969年以前に生まれた男性129名、55歳以上の女性105名を対象にした。この対象群をPCQ濃度が0.02未満(対照群)と0.05以上(PCB群)の2群に分け、下記にあげる骨密度・代謝に関連する項目が測定できた172名(男性:67人、年齢中央値64歳(34歳から89歳);女性:105人、年齢中央値73歳(55歳から97歳))を対象とした。血中PCB、PCQ濃度は、対象者の

過去の測定値のなかで最も高い値を採用した。骨密度は男女別に、PCB群と対照群を対応のないt検定を用いて比較した。有意差は危険率0.05以下とした。

ソマトメジンCは平成24年検診者で測定し、平成24年度の前腕骨骨密度と踵骨強度との関係を検討した。血液PCB濃度は対象者の過去最高値をそれぞれ用いた。採血は通常の検診にて採血する血清を使用し、採血項目の説明は文書にて行った。

測定項目

1. 身長および体重の測定
2. 骨密度 (BMD) DPX (dual energy X-ray absorptiometry) を用いて、前腕骨にて測定。
3. 踵骨の骨強度 (QUS 法) を超音波測定器で測定した。
4. 血中の骨型アルカリフォスファターゼ (BAP)
5. 骨型酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ (TRACP-5b)
6. 尿中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (NTX)
7. 血清カルシウム (Ca)
8. 血清リン (P)
9. 血液 PCB 濃度
10. ソマトメジン C (IGF-1)

年齢で正常値が異なるために、各年代の平均正常値に対するソマトメジン C の比を求めて検討した。

結果

血清 CK と血清 ALD 異常率の年次推移
長崎県の油症検診では、五島地区(玉之浦、奈留)においては午前中の空腹時に検診を行い、長崎地区は午後より行われている。図 1 に示すように、1995 年には受診者の 21.4% に血清 CK 上昇が認められたが、2013 年には 7.6% まで減少した。男女ともに合わせた血清アルドラーゼ異常率は、測定を開始した 2000 年は、61.2% に異常が認められたが、2009 年には、2.6% に減少、2013 年では 0.8% に血清アルドラーゼの低下が認められた (図 2)。

身長と体重

男性で PCB 群の身長、体重、BMI は有意に対照群より低下していた。しかし、女性では差を認めていない。(表 1, 2)。

骨代謝マーカー

血中 TRACP-5b は女性において、PCB 群で有意に低下していた。男女ともに血中 BAP と尿中 NTX に差を認めていない (図 3)。

骨密度と PCB

男性の前腕骨骨密度において、PCB 群において有意な正の相関を認めた (表 3)。男性、女性ともに踵骨強度において、PCB 群において有意な負の相関を認めた (表 3, 4)。

ソマトメジン C (IGF-1)

表 5 には、測定者全員の、表 6 には閉経後の女性と 40 歳以上男性における長崎油症検診者の年齢、身長、体重、ソマトメジン C 相対値、各測定された骨密度を認定の有無により示した。閉経後女性においてソマトメジン C は前腕骨骨密度と正の相関関係を示した (図 4)。年齢の影響の少ない Z スコアでも同様の結果を示した (図 5)。男性、および未認定者の閉経後女性は、ソマトメジン C と前腕骨骨密度、踵骨強度との関係はなかった。

考察

カネミ油症検診者群における血清CKの異常率、アルドラーゼの低下率は年々減少してきている。検診受診者の平均血液PCB濃度とその年のCKの異常率に相関を認めることを報告した。また、検診前日の仕事量との関係も認めていて、検診者の平均血中PCBs濃度の低下と関係している可能性もあり、今後も経過観察が必要である。

踵骨では、男女ともにPCB血液濃度と負の相関を認めた。男性でのみ前腕骨骨密度が正の相関関係を示した。PCBの影響が皮質骨と骨梁骨とで異なる可能性が示唆される⁹⁾。PCB類の暴露を受けたヤギ、羊で

は高い骨密度を呈し、骨断面積の減少、髄腔の減少、骨強度の低下が報告され、エストロゲン類似の作用が関与していると報告されている¹⁰⁾。

骨代謝マーカーでは女性のTRACP-5bの低下が認められている。PCBやダイオキシン類が骨代謝に及ぼす影響は前腕骨や踵骨、椎骨で異なる可能性を示唆する。一般に高齢者の骨粗鬆症は骨代謝回転が亢進しているものが6割程度に認められ¹¹⁻¹²⁾、骨吸収¹³⁾と骨形成¹⁴⁻¹⁶⁾の骨代謝マーカーも上昇している。

男性において前腕骨骨密度は高く、踵骨強度が低下していることから踵骨骨密度はPCBの影響を受け男女ともに低下している可能性がある。カネミ油症検診者において、骨破壊のマーカーが低下し、骨代謝が低下している可能性があり、男女で異なる可能性も残る。

ソマトメジンCは、閉経後女性の認定者で前腕骨骨密度と正相関を認めた。しかし、その影響に関しては今後検討する必要がある。成長ホルモンは、測定値にばらつきがあるため検討を次年度に持ち越した。

結論

カネミ油症検診者において、男性では低身長、低体重を認めた。骨の種類によりPCB等の骨への影響が異なる可能性がある。PCBは踵強度を低下させる可能性があるが、ソマトメジンCは女性の前腕骨骨密度と関与をしめしている。その影響に関しては、今後検討が必要である。

文献

- 1) 吉村俊朗, 沖田実, 東登志夫, 上山裕文, 伊藤 聖: カネミ油症検診者におけるクレアチンキナーゼ上昇の意義. 福岡医学雑誌. 88: 216-219, 1997.
- 2) 吉村俊朗, 沖田実, 川副巧成, 中野治郎, 中尾洋子: カネミ油症検診者における血清クレアチンキナーゼ上昇の要因に関する検討. 福岡医学雑誌. 90: 246-250, 1999.
- 3) 吉村俊朗, 沖田実, 福田卓, 藤本武士,

中尾洋子: カネミ油症検診者における血清CK上昇の意義—ラット筋細胞膜のfreeze fracture法による変化—. 福岡医学雑誌. 92: 123-234, 2001.

- 4) 吉村俊朗, 沖田実, 中野治郎, 白石裕一, 岩永洋, 友利幸之介, 岡本眞須美: カネミ油症検診者に見られる血清クレアチンキナーゼとアルドラーゼの異常. 福岡医学雑誌. 94: 97-102, 2003.
- 5) 吉村俊朗, 中野治郎, 片岡英樹: カネミ油症検診者の血清アルドラーゼ. 福岡医学雑誌. 98: 143-148, 2007.
- 6) 吉村 俊朗(長崎大学 医歯薬学総合研究科保健学専攻), 中野 治郎, 栢田 智子, 徳田 昌紘, 榊原 淳, 片岡 英樹, 沖田 実: カネミ油症検診者の骨密度と PCB、PCQ、PCD. 福岡医学雑誌. 100(5): 136-140, 2009.
- 7) Tianhua Niu, Clifford J. Rosen. The insulin-like growth factor- I gene and osteoporosis: A critical appraisal. *Gene*. 361: 38-56, 2005.
- 8) Morcov C, Vulpoi C, Branisteanu D. Correlation between adponectin, leptin, insulin growth factor-1 and bone mineral density in pre and postmenopausal women. *Rev Med Chir Soc Med Nat Lasi*. 116(3): 785-789, 2012.
- 9) Arno C. Gutleb. A schematic cross-section of femur bone (diaphyseal measure point 50% from control fetuses and fetuses exposed to PCB 153). *Toxicology Letters*. 192(2): 126-133, 2010.
- 10) Lundberg R. Perinatal exposure to PCB 153, but not PCB 126, alters bone tissue composition in female goat offspring. *Toxicology*. 10; 228(1): 33-40, 2006.
- 11) Chaki O, Yoshikata I, Kikuchi R, et al. The predictive value of biochemical markers of bone turnover for bone mineral density in postmenopausal Japanese women. *J Bone Miner Res*. 15 I 1398-1404, 2000.
- 12) 田中郁子, 大島久二: 骨粗鬆症診療に

- おける骨代謝マーカー測定の意義 1 -
ステロイド性骨粗鬆症への骨代謝マ
ーカーの利用. *Osteoporosis Jpn.* 14 (2):
51-54, 2006.
- 13) Oursler MJ, Osdoby P, Pyfferoen J,
Riggs BL, Spelsberg TC : Avian
osteoclasts as estrogen target cells.
Proc. Natl. Acad.Sci. USA, 88:
6613-6617, 1991.
- 14) Eriksen EF, Colvard DS, Berg NJ,
Graham ML, Mann KG, Spelsberg TC,
Riggs BL : Evidence of estrogen
receptors in normal human
osteoblast-like cells. *Science*. 241: 84 -
86, 1988.
- 15) Komm BS, Terpening CM, Beuz
DJ , Graellne KA, Gallegos A, Korc
M, Greene GL, O'IValley BW,
Haussler MR: Estrogen
binding, receptor mRNA, and biologic
response in osteoblast-like
osteosarcoma cells. *Science*. 241: 81
-84, 1988.
- 16) Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y
et al: Targeted ablation of FGF23
demonstrates an essential
physiological role of FGF23 in
phosphate and vitamin D metabolism.
J Clin Invest. 113: 561-568, 2004.

図1 CKの異常率

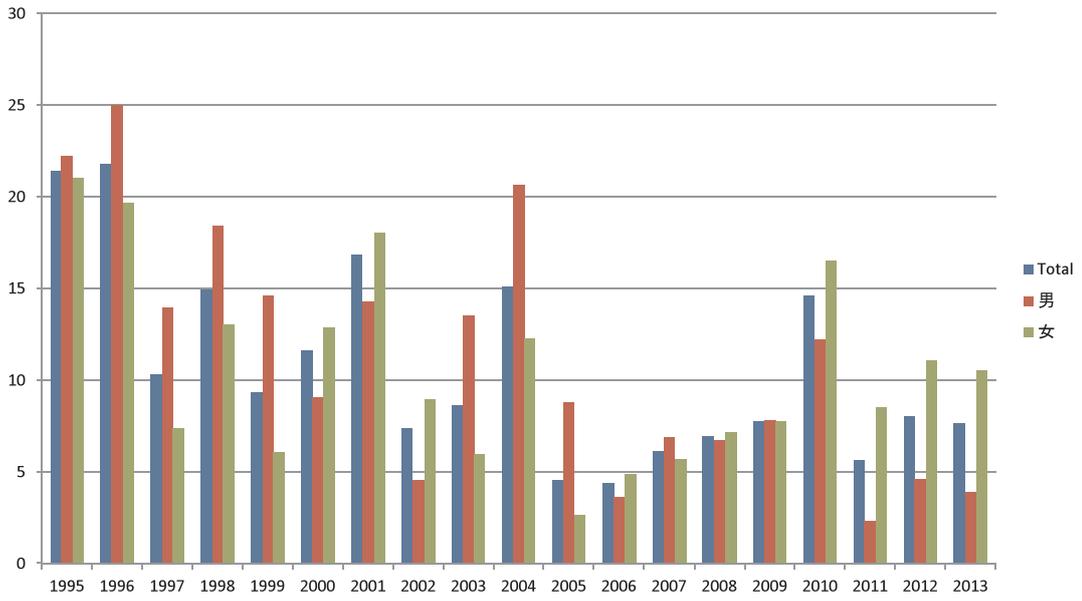


図2 アルドラーゼ低下者の率の経年変化

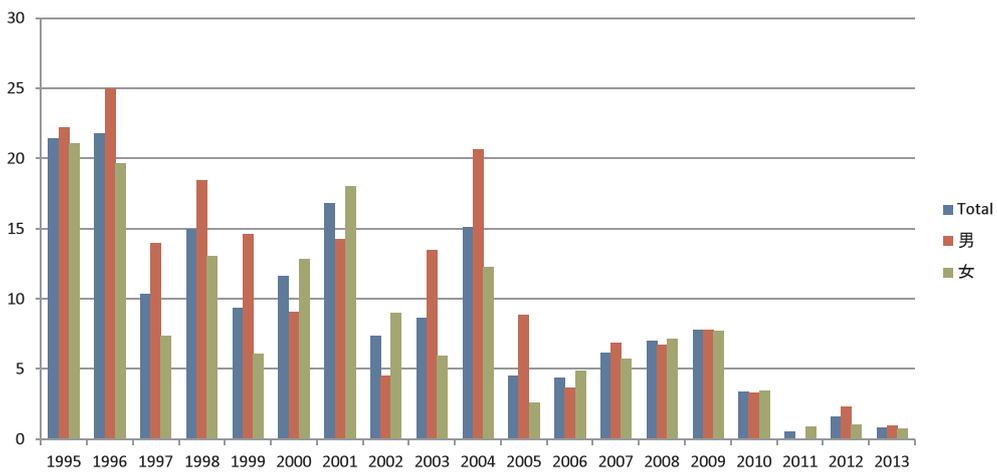


表1 2009年から2011年の長崎県カネミ油症検診者(男性:1969年以降生まれ)

	PCQ \geq 0.05ppb n=67		PCQ<0.02ppb n=62		P値
	Mean(SD)	Median (range)	Mean(SD)	Median (range)	
年齢(years)	65.1 (12.4)		63.4 (13.8)		0.384
身長(cm)	162.3 (6.4)		165.9 (8.0)		0.006
体重(kg)	58.9 (8.1)		61.9 (10.6)		0.001
BMI	22.4 (2.3)		23.4 (3.1)		0.037
PCB(ppb) ^a		5.6 (0.0-24.9)		2.0 (0.0-11.3)	<0.001

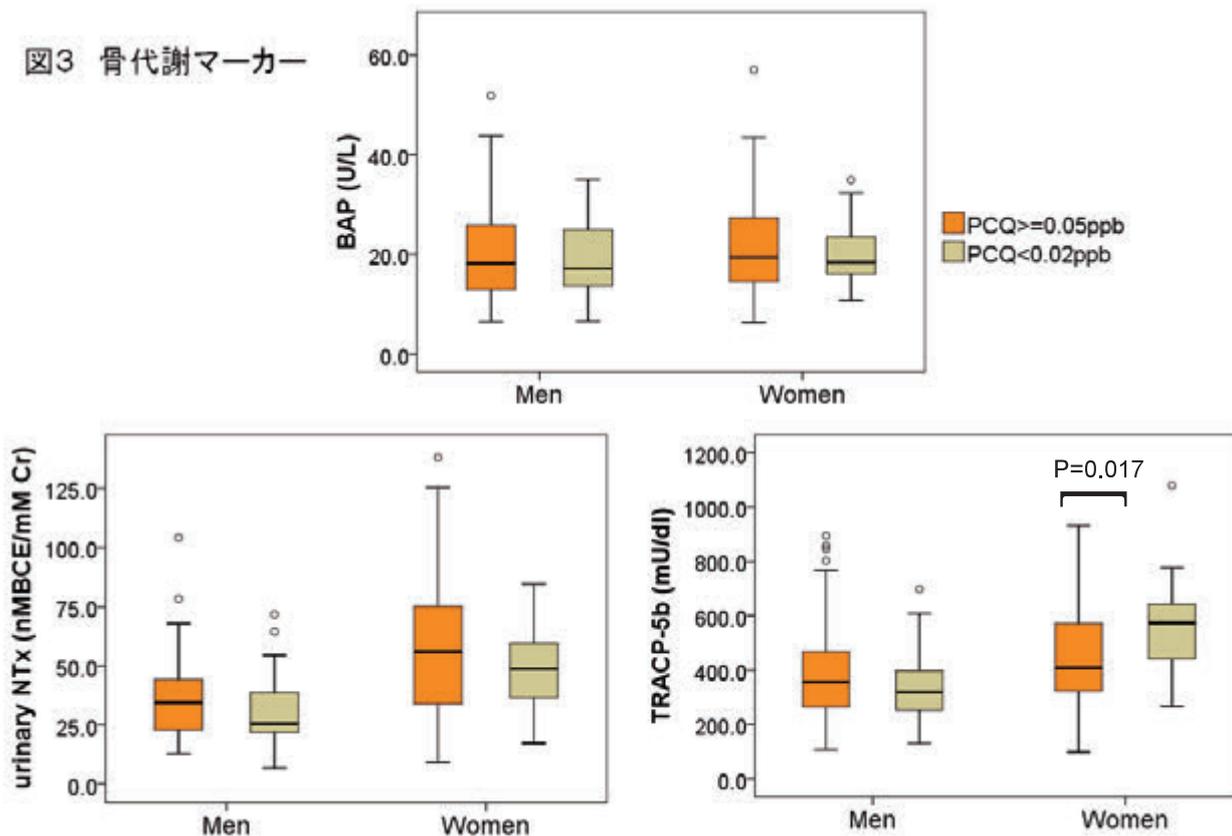
Unpaired t-test (a : Mann-Whitney U-test)

表2 2009年から2011年の長崎県カネミ油症検診者(女性:55歳以上)

	PCQ \geq 0.05ppb n=72		PCQ<0.02ppb n=33		P値
	Mean(SD)	Median (range)	Mean(SD)	Median (range)	
年齢(years)	72.3 (8.9)		69.4 (9.8)		0.134
身長(cm)	150.0 (5.4)		150.3 (7.0)		0.810
体重(kg)	52.9 (10.3)		54.4 (9.3)		0.490
BMI	23.6 (4.3)		24.0 (3.3)		0.591
PCB(ppb) ^a		4.5 (0.7-11.8)		3.0 (0.0-13.0)	<0.001

Unpaired t-test (a : Mann-Whitney U-test)

図3 骨代謝マーカー



Unpaired t-test (a: Mann-Whitney U-test)

表3 血液PCB濃度と前腕骨骨密度、踵骨強度、骨代謝マーカーとの相関(男性)

	Men					
	PCQ levels ≥0.05ppb			PCQ levels <0.02ppb		
	n	r	P	n	r	P
age (years)	67	.587	<.001	62	.235	.066
Height (cm)	67	-.146	.239	60	-.106	.419
Weight (kg)	67	-.217	.077	60	-.280	.031
BMI (weight kg/height m ²)	67	-.164	.184	60	-.257	.048
Calcaneal						
SOS (m/second)	61	-.260	.043	54	-.264	.053
BUA (dB/MHz)	61	-.198	.127	54	-.228	.098
Stiffness Index	65	-.246	.049	57	-.294	.027
Tscore	65	-.249	.045	57	-.291	.028
Zcore	65	-.157	.212	57	-.243	.068
Radius BMD (g/cm²)						
Zscore	66	-.016	.901	61	-.138	.291
BAP (U/L)	67	.155	.211	62	-.057	.659
TRACP-5b (mU/dl)	45	.069	.654	47	.194	.191
Urinary NTX/Cr (nmolBCE/mmol·Cr)	49	-.188	.196	39	.258	.113

Pearson product-moment correlation coefficient and Spearman's rank correlation coefficient was presented.

表4 血液PCB濃度と前腕骨骨密度、踵骨強度、骨代謝マーカーとの相関(女性)

	Women					
	PCQ levels ≥ 0.05 ppb			PCQ levels < 0.02 ppb		
	n	r	P	n	r	P
Height (cm)	71	-.195	.108	33	-.253	.162
Weight (kg)	72	-.087	.472	33	.127	.490
BMI (weight kg/height m ²)	71	-.051	.678	33	.310	.084
Calcaneal						
SOS (m/second)	64	-.317	.011	32	-.197	.287
BUA (dB/MHz)	64	-.134	.295	32	.006	.976
Stiffness Index	66	-.276	.026	33	-.053	.775
Tscore	66	-.278	.025	33	-.042	.821
Zcore	66	-.059	.642	33	.085	.643
Radius BMD (g/cm²)	71	-.245	.043	33	.139	.448
Zscore	71	.051	.486	33	.375	.054
BAP (U/L)	71	.107	.380	33	.088	.632
TRACP-5b (mU/dl)	55	-.056	.685	25	-.203	.342
Urinary NTX/Cr (nmolBCE/mmol·Cr)	41	-.022	.891	20	.006	.980

Pearson product-moment correlation coefficient and Spearman's rank correlation coefficient was presented.

表5 平成24年度長崎県検診者

	男性 n=87				女性 n=100					
	n	認定あり	n	認定なし	P value	n	認定あり	n	認定なし	P value
age	41	65.8(13.2)	46	63.8(14.9)		54	73.0(50-86)	46	64.2(23-90)	
Height (cm)	41	161.1 (153.8-176.2)	45	165.1(7.4)		54	150.3(5.9)	46	151.3(6.6)	
Weight (kg)	41	61.1(9.6)	45	69.9 (50.7-116.6)	0.001	54	51.8(39-89)	46	55.1(11.9)	
ソマトミン-C年代別基準 値相対比	41	0.69(0.18)	46	0.74(0.29)		53	0.70 (0.17-1.19)	46	0.79(0.29)	
Radius BMD (g/cm ²)	39	0.54(0.08)	43	0.55(0.09)		51	0.377(0.096)	43	0.331(0.084)	0.025
Radius BMD Zscore	39	1.1(2.2)	43	1.1(2.1)		51	0.29 (-3.2-5.9)	43	0.35 (-2.7-8.7)	
Calcaneal Stiffness Index	39	80.6(14.3)	43	82.8(19.3)		52	63.1(14.2)	44	67.8(17.6)	

Mean (SD).

Non-normal distribution variables were described by median.

Unpaired t-test and Mann-Whitney U-test were conducted.

表6 平成24年度長崎県検診者 女性:閉経後 男性40歳以上

	男性(40歳以上) n=85				P value	女性(閉経後) n=84			
	n	認定あり	n	認定なし		n	認定あり	n	認定なし
age	40	66.7(12.4)	45	63.8(12.7)		48	74(50-86)	36	68(49-90)
Height (cm)	40	160.9 (153.8-176.2)	45	165.1(7.4)	0.042	48	149.4(5.8)	36	150.1(6.1)
Weight (kg)	40	61.1(9.6)	45	66.5 (50.7-116.6)	<0.001	48	51.8(39-89)	36	54.6(9.9)
ソマトジソン-C 年代別基準値相対比	40	0.68(0.17)	45	0.75(0.29)		48	0.63 (0.17-1.19)	36	0.82(0.32)
Radius BMD (g/cm ²)	39	0.54(0.08)	43	0.55(0.08)		48	0.32(0.08)	36	0.35(0.08)
Radius BMD Zscore	39	1.1(2.1)	43	1.1(2.1)		48	-0.2 (-3.2,-5.9)	36	0.4 (-2.0,-8.7)
Calcaneal Stiffness Index	39	80.4(14.5)	43	83.1(19.5)		48	61.2(12.5)	36	61.6(12.6)

Mean (SD).

Non-normal distribution variables were described by median.

Unpaired t-test and Mann-Whitney U-test were conducted.

図4 閉経後女性BMD

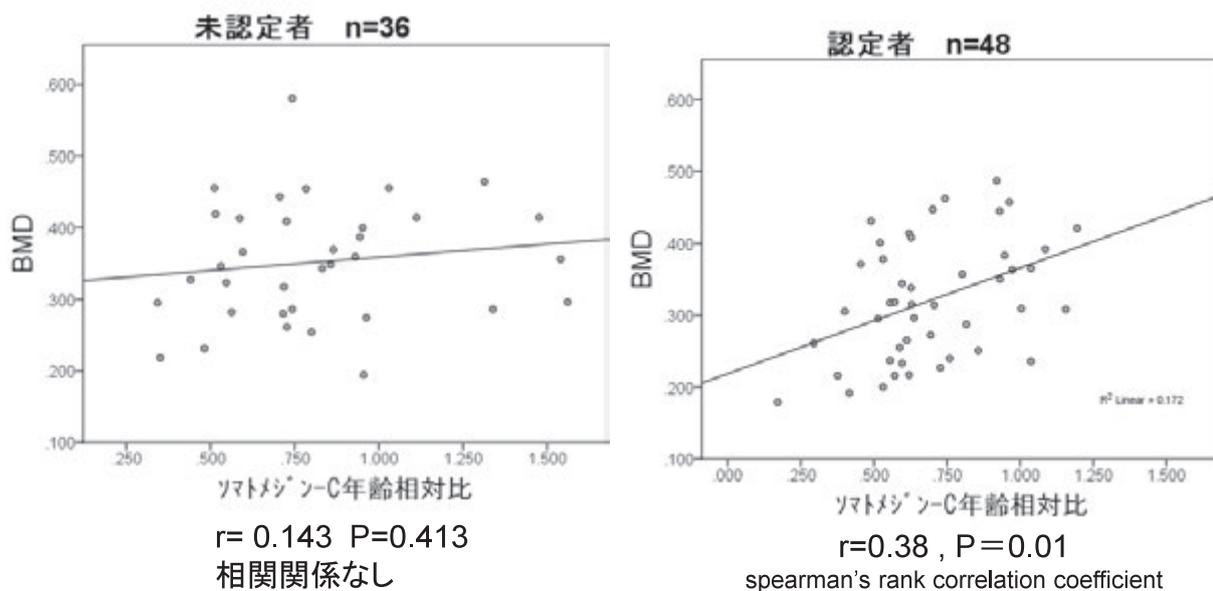
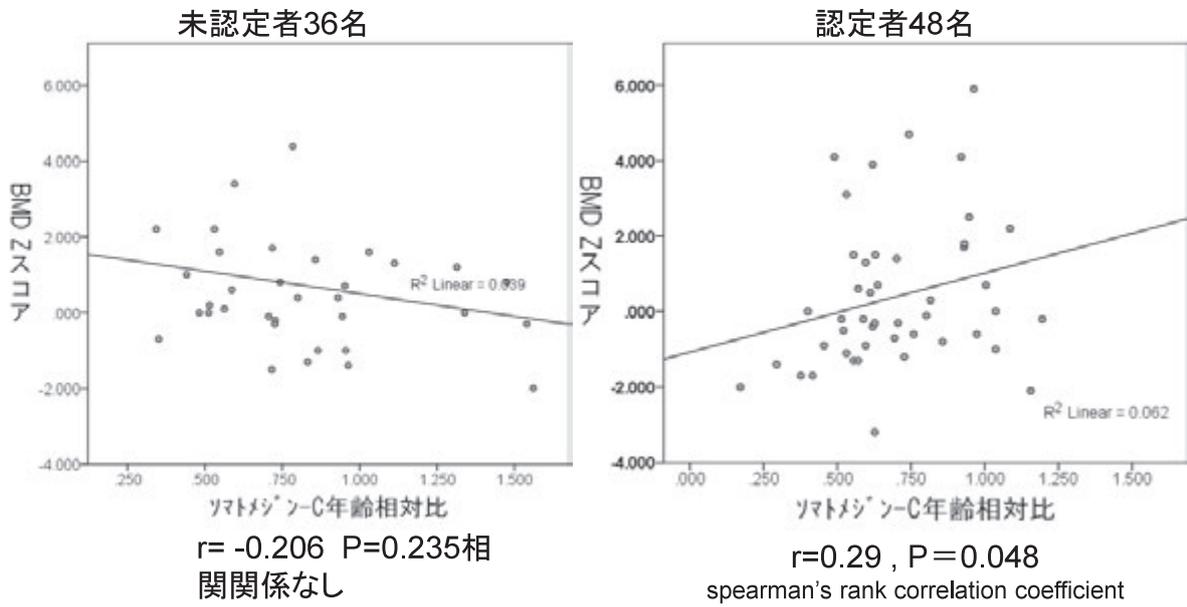


図5 閉経後女性BMD Zスコア



分担研究報告書

油症における免疫機能に関する研究

研究分担者 辻 博 北九州津屋崎病院内科 部長

研究要旨 2013 年度福岡県油症一斉検診を受診し、免疫機能検査に同意が得られた 276 例について抗 SS-A/Ro 抗体および抗 SS-B/La 抗体を測定し、血中 PCB 濃度との関連について検討した。抗 SS-A/Ro 抗体を油症患者 11 例、未認定患者 1 例に、抗 SS-B/La 抗体を油症患者 3 例に認めた。基準値を超えるものは、抗 SS-A/Ro 抗体を油症患者 9 例、未認定患者 1 例に、抗 SS-B/La 抗体を油症患者 3 例に認めた。抗 SS-A/Ro 抗体は血中 PCB 高濃度油症患者において血中 PCB 低濃度患者と出現頻度に差をみなかったが、抗 SS-B/La 抗体は血中 PCB 高濃度油症患者のみに認められ、低濃度患者にみられなかった。

A. 研究目的

本邦において 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¹⁾。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) およびコプラナー-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²⁾。油症発生以来 40 年以上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³⁾。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⁴⁾。

最近、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。油症における免疫機能影響については 2007 年度福岡県油症一斉検診において血中 PCB 濃度と免疫グロブリン immunoglobulin (Ig) A およびリウマチ因子との間に有意の相関を認め、血中 PCB 高濃度群において低濃度群に比べ抗核抗体を有意に高頻度に認めた。そして、抗核抗体を血中 2, 3, 4, 7, 8-pentachlorodibenzofuran (PeCDF) 低濃度群に比べ高濃度群に有意に高頻度に認め、油症における抗核抗体の出現に PCB および PeCDF の関与が示唆された。抗核抗体は細胞の核に対する自己抗体であり、抗核抗体を構成する特異自己抗体である抗 SS-A/Ro 抗体および抗 SS-B/La 抗体は非ヒストン核蛋白抗原を対応抗原とする自己抗体である。今回は、油症に認められる抗核抗体の性状を明らかにするために抗 SS-A/Ro 抗体および抗 SS-B/La 抗体を測定し、油症原因物質である PCB の慢性的影響について検討した。

B. 研究方法

2013 年度福岡県油症一斉検診の受診者 276 例中、免疫機能検査に同意が得られた 276 例を対象者とした。抗 SS-A/Ro 抗体お

よび抗 SS-B/La 抗体は enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) 法 (抗 SSA-Ro 抗体および抗 SSB-La 抗体、ティーエフビー) で測定した。

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 2013 年度福岡県油症一斉検診において測定した 276 例の測定値を用い、抗 SS-A/Ro 抗体および抗 SS-B/La 抗体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、異常値の出現頻度の比較は χ^2 検定で行なった。

C. 研究結果

2013 年度福岡県油症一斉検診を受診し、免疫機能検査に同意が得られた 276 例の内訳は女性 149 例、男性 127 例で、平均年齢は 61.4 ± 16.1 (10-96) 歳であり、油症患者 211 例、未認定患者 41 例、観察者 2 例、初回受診者 22 例であった。血中 PCB 濃度と年齢の間に有意の正の相関 ($r=0.5523$, $P<0.001$) を認めた。

2013 年度福岡県油症一斉検診の受診者 276 例中、抗 SS-A/Ro 抗体が測定下限値 7.0 U/ml を超える上昇を認めたものは 12 例 (4.3%) であった。その内訳は女性 9 例、男性 3 例で、油症患者 11 例、未認定患者 1 例であった。そして、抗 SS-A/Ro 抗体が基準値 10.0 U/ml を超える上昇を認めるものは 10 例であり、その内訳は女性 7 例、男性 3 例で、油症患者 9 例、未認定患者 1 例であった。抗 SS-B/La 抗体が測定下限値 7.0 U/ml を超える上昇を認めたものは油症患者 3 例 (1.1%) であり、全例において基準値 10.0 U/ml を超える上昇を認めた。その内訳は女性 2 例、男性 1 例であった。油症患者 211 例について未認定患者 41 例を対照者として抗 SS-A/Ro 抗体および抗 SS-B/La 抗体が測定下限値 7.0 U/ml を超える上昇出現頻度について検討した (表

1)。抗 SS-A/Ro 抗体の上昇を未認定患者 1 例 (2.4%) に比べ油症患者において 11 例 (5.2%) と多い傾向を認めたが、両群間に差をみなかった。抗 SS-B/La 抗体の上昇を油症患者において 3 例 (1.4%) に認めたが、未認定患者にはみられなかった。そして、抗 SS-B/La 抗体の上昇を認めた油症患者 3 例全例において抗 SS-A/Ro 抗体の上昇を認めた。

油症患者 211 例について血中 PCB 濃度 1.0 ppb 未満の 106 例を血中 PCB 低濃度油症患者、血中 PCB 濃度 1.0 ppb 以上の 105 例を血中 PCB 高濃度油症患者として、両群間の、抗 SS-A/Ro 抗体および抗 SS-B/La 抗体の出現頻度について検討を行なった (表 2)。血中 PCB 低濃度油症患者の平均血中 PCB 濃度は 0.57 ± 0.23 ppb、血中 PCB 高濃度油症患者の平均血中 PCB 濃度は 1.87 ± 1.04 ppb であった。抗 SS-A/Ro 抗体を血中 PCB 低濃度患者に 5 例 (4.7%)、血中 PCB 高濃度油症患者に 6 例 (5.7%) 認め、両群間に差をみなかった。抗 SS-B/La 抗体は血中 PCB 高濃度油症患者に 3 例 (2.9%) 全例が認められ、血中 PCB 低濃度患者にはみられなかった。

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 3.0 ppb 以上の PCB 高濃度群と 3.0 ppb 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⁵⁾。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⁶⁾。2007 年度福岡県油症一斉検診において血中 PCB 濃度と免疫グロブリン IgA およびリウマチ因子との間に有意の相関を認め、抗核抗体を血中 PCB 高濃度群において低濃度群に比べ有意に高頻度に認めた。そして、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有意に高頻度に認め、油症における抗核抗体の出現に PCB および PeCDF の関与が示唆された。2012 年度福岡県油症一斉検診において油症に認められる抗核抗体の性状を明らかにするために抗 Sm 抗体、抗 RNP 抗体、抗セントロメア抗体および抗 dsDNA 抗体等の特異抗核抗体を測定し、抗 Sm 抗体を 0.6%に、抗セントロメア抗体を 2.4%に、抗 dsDNA 抗体の上昇を 6.5%に認めたが、いずれの抗体の上昇も未認定患者にはみられなかった⁷⁾。そして、抗セントロメア抗体の出現頻度は血中 PCB 低濃度群に比べ血中 PCB 高濃度群において有意に高頻度であり、油症において抗セントロメア抗体の出現に PCB が関与している可能性が考えられた。

2013 年度福岡県油症一斉検診の受診者 276 例中、抗 SS-A/Ro 抗体の上昇を認めたものは 12 例 (4.3%) であり、その内訳は油症患者 11 例、未認定患者 1 例であった。そして、抗 SS-A/Ro 抗体が基準値を超える 10 例の内訳は油症患者 9 例、未認定患者 1 例であった。抗 SS-B/La 抗体の上昇を認めたものは油症患者 3 例であり、全例において基準値を超える上昇を認めた。油症患者および未認定患者について抗 SS-A/Ro 抗体および抗 SS-B/La 抗体の上昇の出現頻度について検討し、抗 SS-A/Ro 抗体の上昇を未認定患者の 2.4%に比べ油症患者において 5.2%と多い傾向を認めた。抗 SS-B/La 抗体の上昇は油症患者において

1.4%に認められたが、未認定患者にはみられなかった。そして、抗 SS-B/La 抗体の上昇を認めた油症患者 3 例全例において抗 SS-A/Ro 抗体の上昇が認められた。

血中 PCB 低濃度油症患者および高濃度油症患者における抗 SS-A/Ro 抗体および抗 SS-B/La 抗体の検討では、抗 SS-A/Ro 抗体の出現頻度は血中 PCB 低濃度患者の 4.7%、血中 PCB 高濃度油症患者の 5.7%と差をみなかった。抗 SS-B/La 抗体は血中 PCB 高濃度油症患者の 2.9%に認められ、低濃度患者にはみられなかった。抗 SS-B/La 抗体は血中 PCB 濃度が高い油症患者のみに認められることより、油症において、抗 SS-B/La 抗体の出現に PCB が関与している可能性も考えられる。抗 SS-A/Ro 抗体および抗 SS-B/La 抗体は染色型が斑紋型を示す非ヒストン核蛋白抗原を対応抗原とする抗核抗体である。抗 SS-B/La 抗体は低分子 RNA を結合した蛋白質を対応抗原とする自己抗体であり、眼および口腔の乾燥を症状とするシェーグレン症候群、全身性エリテマトーデスに高率に出現することが知られている。抗 SS-B/La 抗体は抗 SS-A/Ro 抗体とともに検出されることが多く、シェーグレン症候群に特異的に出現すると考えられている。

今回の検討では、2013 年度福岡県油症一斉検診の受診者において、抗 SS-A/Ro 抗体および抗 SS-B/La 抗体を検討し、抗 SS-A/Ro 抗体の上昇を未認定患者に比べ油症患者において多い傾向を認めた。抗 SS-B/La 抗体の上昇は油症患者において認められたが、未認定患者にはみられなかった。また、抗 SS-A/Ro 抗体は血中 PCB 高濃度油症患者において血中 PCB 低濃度患者と差をみなかったが、抗 SS-B/La 抗体は血中 PCB 高濃度油症患者のみに認められ、低濃度患者にはみられなかった。抗 SS-B/La 抗体は血中 PCB 濃度が高い油症患者のみに認められることより、油症において、抗 SS-B/La 抗体の出現に PCB が関与し

ている可能性が考えられる。抗核抗体について核内の多くの抗原に対応する特異自己抗体の中で抗 SS-A/Ro 抗体および抗 SS-B/La 抗体について検討したが、他の特異自己抗体についても検討が必要と考えられた。

E. 結論

2013 年度福岡県油症一斉検診の受診者 276 例（油症患者 211 例、未認定患者 41 例、観察者 2 例、初回受診者 22 例）において抗 SS-A/Ro 抗体および抗 SS-B/La 抗体を測定した。抗 SS-A/Ro 抗体の上昇を油症患者 11 例、未認定患者 1 例に、抗 SS-B/La 抗体の上昇を油症患者 3 例に認めた。そして、基準値を超える上昇を認めるものは、抗 SS-A/Ro 抗体を油症患者 9 例、未認定患者 1 例に、抗 SS-B/La 抗体を油症患者 3 例に認めた。さらに、抗 SS-A/Ro 抗体は血中 PCB 高濃度油症患者において血中 PCB 低濃度患者と出現頻度に差をみなかったが、抗 SS-B/La 抗体は血中 PCB 高濃度油症患者のみに認められ、低濃度患者にみられなかった。抗 SS-B/La 抗体は血中 PCB 濃度が高い油症患者のみに認められることより、油症において抗 SS-B/La 抗体の出現に PCB が関与している可能性が考えられた。

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. Gonzalez FJ, Liu SY, Yano M : Regulation of cytochrome P450 genes : molecular mechanism. *Pharmacogenetics* 3 : 51-57, 1993.
3. 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ール異性体. *福岡医学雑誌* 76 : 150-152, 1985.

4. 飯田隆男, 戸高尊, 平川博仙, 飛石和夫, 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). *福岡医学雑誌* 94 : 126-135, 2003.

5. 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. *福岡医学雑誌* 88 : 231-235, 1997.

6. 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.

7. 辻 博:油症における特異抗核抗体の検討. *福岡医誌* 104 : 73-77, 2013.

G. 研究発表

1. 論文発表

辻 博 : 油症における特異抗核抗体の検討. *福岡医誌* 104 : 73-77, 2013.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1 油症患者および対照における抗 SS-A/Ro 抗体および抗 SS-B/La 抗体

No.	油症	対照
	211	41
抗 SS-A/Ro 抗体	11 (5.2 %)	1 (2.4 %)
抗 SS-B/La 抗体	3 (1.4%)	0

表 2 油症患者 211 例における血中 PCB 濃度による抗 SS-A/Ro 抗体および抗 SS-B/La 抗体の出現

No.	血中 PCB 濃度	
	< 1.0 ppb	≥ 1.0 ppb
	106	105
抗 SS-A/Ro 抗体	5 (4.7 %)	6 (5.7 %)
抗 SS-B/La 抗体	0	3 (2.9 %)

分担研究報告書

油症患者における血中 Surfactant protein に関する検討

研究分担者 中西洋一 九州大学大学院医学研究院呼吸器内科学分野 教授
 研究分担者 徳永章二 九州大学病院メディカル・インフォメーションセンター 講師
 研究協力者 濱田直樹 九州大学大学院医学研究院呼吸器内科学分野 助教

研究要旨 肺サーファクタントは、肺胞表面を覆って肺胞の虚脱を防ぎ、呼吸を円滑に進行させている物質で、リン脂質と 4 種類の特異蛋白 Surfactant Protein (SP)-A、B、C、D からなり、中でも SP-A と SP-D は、気道-肺胞系における生体防御作用などの機能ももっており注目されている。血中 SP-A、D 濃度は既に間質性肺炎の疾患マーカーとして临床上でも使用されている。我々はこれまでの検討で、Benzo[a]pyrene 投与マウスモデルにて SP-D がクララ細胞や II 型肺胞上皮細胞で高発現していること示した。今回、油症患者血中の SP-A、SP-D の濃度を測定し、油症患者の呼吸器症状、ダイオキシン類の濃度との関連を統計学的に解析した結果、SP-D 濃度と咳嗽、喀痰といった症状、また SP-A 濃度と一部のダイオキシン類の濃度に有意な関連が認められた。

A. 研究目的

肺には約 3 億個の肺胞が存在し酸素と二酸化酸素の交換を行っているが、肺胞表面を覆ってその表面活性作用により肺胞の虚脱を防ぎ、呼吸を円滑に進行させている物質が肺サーファクタントである。これはホスファチジルコリンやホスファチジルグリセロールといった特異リン脂質と 4 種類の特異蛋白 Surfactant Protein (SP)-A、B、C、D からなる。SP-A、B、C、D は全て II 型肺胞上皮細胞で合成され、SP-A、B、D はクララ細胞でも合成される。SP-B と SP-C は非常に疎水性が強く、リン脂質と会合しサーファクタントとして表面活性作用を担っている。SP-A と SP-D は親水性糖蛋白質で、気道-肺胞系における生体防御作用、II 型肺胞上皮細胞や肺胞マクロファージとの相互作用などサーファクタント以外の機能を併せ持つことが明らかになってきている¹⁾²⁾。また、血中の SP-A、SP-D 値は、実際の临床上においても、間質性肺炎・肺線維症や肺胞蛋白症の病勢を反映するマーカー

として活用されており³⁾⁴⁾、近年は慢性閉塞性肺疾患 (Chronic obstructive pulmonary disease: COPD) や気管支喘息における役割についても研究が進んでいる⁵⁾⁶⁾。

油症患者には未だに咳、痰等の呼吸器症状が認められるが、これまでの研究で、クララ細胞の傷害が原因のひとつと考えられている。以前、我々はマウス肺にダイオキシン類を投与して解析した結果、ダイオキシン類投与群では、クララ細胞と II 型肺胞上皮細胞で SP-D の発現が亢進していることを示した⁷⁾。ダイオキシン類による肺傷害において肺サーファクタントが重要な働きを担っている可能性があると考え本研究を行った。

B. 研究方法

全受診者の内科検診項目のうち、自覚症状 (咳嗽、喀痰)、他覚症状 (呼吸音)、生活歴 (喫煙) を抽出し、血中 SP-A、SP-D 値との関連を統計学的に解析した。また SP-A、SP-D 値とダイオキシン類の濃度と

の関連について統計学的に解析した。

対象は、平成 23 年度福岡県油症一斉検診受診者 212 例、平成 23 年度長崎県油症一斉検診受診者 195 例の計 407 例であった。そのうち、382 例で SP-A、SP-D が測定されており、そのうち 22 例は ID 番号不明等の理由で内科検診結果やダイオキシン類濃度を参照できなかつたため、残り 360 例を解析した。

360 例中、1 項目以上の呼吸器症状のデータが得られたのは 355 例で、さらに現喫煙か否かが判明したのは 354 例であった。この 354 例について SP-A、SP-D と呼吸器症状(咳嗽、喀痰、呼吸音)の関連を解析した。なお現喫煙か否かで統計学的に調整した。

次に、360 例は全て血中ダイオキシン類濃度が測定されていたため、この 360 例について PCDD、PCDFs、ノンオルソ PCB 濃度を抽出し、SP-A、SP-D との関連を統計学的に解析した。

なお、SP-A、SP-D、ダイオキシン類の分布は、いずれも右に強く裾を引いていたので、対数変換(常用対数)を行って統計解析を行った。解析結果の妥当性を検討するため、交絡因子と考えられる因子を追加した多重回帰、対数変換を行わない解析、ノンパラメトリックな統計手法による解析などによる感度分析(sensitivity analysis)を行った。

C. 研究結果

患者背景は、男女比 42.2% : 57.8%、年齢中央値 66.5 歳、現喫煙者 13.8%であった(表 1)。血中 SP-A 値は、間質性肺炎における正常値は 43.8 ng/mL 未満とされているが、今回の測定では、7.3 - 134 ng/mL、中央値 34.5 ng/mL であった。血中 SP-D 値は、間質性肺炎における正常値は 110 ng/mL 未満とされているが、今回の測定では、8.6 - 381 ng/mL、中央値 39.9 ng/mL であった(表 1)。呼吸器症状に関しては

咳嗽ランク、咳嗽頻度、喀痰ランク、喀痰頻度、呼吸音に関して、表 2 に示すようにランク付けして解析したが、有症状者の割合は概ね 50%程度であった(表 2)。

また、SP-A、SP-D と呼吸器症状との関連についてであるが、解析結果は SP-A 及び SP-D の 10 倍増加に伴う内科項目の 1 ランク上昇または頻度カテゴリー 1 増加のオッズ比として示した(表 3、4)。SP-A については有意差を認めなかつたが、SP-D については、咳嗽ランク、喀痰ランク、咳嗽頻度、喀痰頻度との有意な相関を認め、SP-D 値が高いほど咳嗽、喀痰がランク、頻度ともに高かつた。

次に、血中のダイオキシン類の濃度と SP-A、SP-D との関連についてであるが、解析結果はダイオキシン類の 10 倍増加に伴う SP-A 及び SP-D の増加率として示した(表 5、6)。まず SP-A については、2, 3, 7, 8-TCDD、1, 2, 3, 7, 8-PeCDD、1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDD、1, 2, 3, 7, 8-PeCDF、2, 3, 4, 7, 8-PeCDF、1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF、3, 3', 4, 4'-TCB(#77)、3, 3', 4, 4', 5-PeCB(#126)、3, 3', 4, 4', 5, 5'-HxCB(#169)について、増加率は有意に上昇していた。また、SP-D については、統計学的に有意な相関を認めなかつた。

D. 考察

SP-A、SP-D の血中濃度は、種々の呼吸器疾患で上昇しているが、特に間質性肺炎においては、活動性のよい指標として日常臨床で使用されている^{3) 4)}。また COPD においては、欧米で行われた COPD 大規模コホート研究(ECLIPSE cohort⁵⁾)における COPD 症例 1888 例の解析にて、血中 SP-D 値は有意に上昇しており、かつ SP-D の上昇は COPD 急性増悪の危険因子であると報告されている⁶⁾。また血中 SP-A 値についても COPD 症例では高値を示すとの報告があり⁹⁾、COPD の活動性を示す有用なマー

カーとなる可能性がある。COPD は慢性咳嗽や喀痰を主症状とする疾患であり、油症患者の呼吸器症状と類似があり、今回の研究において、油症患者の呼吸器症状と血中 SP-D 値に相関関係を認めたことから、SP-D は有用なマーカーとなる可能性があると考えられた。

また、COPD の原因はほとんどが喫煙であるが、現喫煙者の血中や喀痰中の SP-A が有意に上昇していたという報告がある⁸⁾⁹⁾一方、血中 SP-D 値については上昇していなかったとの報告があり⁶⁾、喫煙と SP-A、D については、更に検討する余地があると思われる。煙草は燃焼によりダイオキシン類が発生するが、その中には最も毒性の強い TCDD も含まれる¹⁰⁾。今回、油症患者の血中 SP-A 濃度と、一部のダイオキシン類の濃度とに相関関係が認められたが、ダイオキシン類による肺傷害においても、肺サーファクタントが重要な役割を担っていると可能性があると考えられた。

SP-A、SP-D の気管支肺泡洗浄液中の濃度については、間質性肺炎患者や COPD 患者、喫煙者では低下しており、血中濃度とは乖離があることが知られている。血中の SP-A や SP-D が上昇するのは、肺胞構造の破壊によって SP-A や SP-D が肺胞から血中へ逸脱することが原因と考えられており、肺局所における肺サーファクタントの減少が初期免疫の低下を来し、炎症の遷延や肺の破壊に繋がると推測されている¹⁾。油症患者においても同様のメカニズムが働いて、肺機能障害や呼吸器症状が持続している可能性があると考えられた。

ダイオキシン類による肺傷害と肺サーファクタントに関して検討した報告はこれまでなく、今後も解析を進めていきたいと考えている。

E. 結論

油症患者血清中の SP-A、SP-D の濃度と、油症患者の呼吸器症状、ダイオキシン類の

濃度との関連を統計学的に解析した結果、SP-D 濃度と咳嗽、喀痰といった症状、また SP-A 濃度と一部のダイオキシン類の濃度には有意な関連が認められた。

F. 研究発表

1) 濱田直樹, 横山哲也, 鈴木邦裕, 緒方彩子, 三雲大功, 猪島一朗, 中西洋一. ダイオキシン類によるマウス肺傷害モデルの作成とその解析. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会 平成 25 年 4 月 19 - 21 日

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

H. 参考文献

- 1) Mason RJ, *et al.* *Am J Physiol* 1998; 275:L1-L13.
- 2) Kishore U, *et al.* *Mol Immunol* 2006; 43: 1293-1315.
- 3) Takahashi H, *et al.* *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1109-1114.
- 4) Kinder BW, *et al.* *Chest* 2009; 135: 1557-1563.
- 5) Vestbo J, *et al.* *Eur Respir J* 2008; 31: 869-873.
- 6) Lomas DA, *et al.* *Eur Respir J* 2009; 34: 95-102.
- 7) 中西洋一. 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 平成 22 年度総括・分担報告書.
- 8) Nomori A, *et al.* *Lung* 1998; 176: 355-361.
- 9) Mazur W, *et al.* *Eur Respir J* 2011; 38: 277-284.
- 10) 厚生労働省の最新たばこ情報 <http://www.health-net.or.jp/tobacco/front.html>.

表 1. 背景因子等

	n (%) または 中央値 (範囲)	
性	男	152 (42.2)
	女	208 (57.8)
年齢		66.5 (6 - 94)
県	福岡	189 (52.5)
	長崎	171 (47.5)
現喫煙	あり	49 (13.8)
	なし	305 (86.2)
SP-A (ng/mL)		34.5 (7.3 - 134)
SP-D (ng/mL)		39.9 (8.6 - 381)

表 2. 内科項目

	n (%) または 中央値 (範囲)	
咳嗽ランク	-	181 (51.7)
	+	125 (35.7)
	++	44 (12.6)
咳嗽頻度	なし	181 (52.3)
	時々	106 (30.6)
	しばしば	59 (17.1)
喀痰ランク	-	187 (52.8)
	+	119 (33.6)
	++	48 (13.6)
喀痰頻度	なし	187 (53.6)
	時々	101 (28.9)
	しばしば	61 (17.5)
呼吸音	正常	343 (98.6)
	異常	5 (1.4)

咳嗽ランクコード 1=-、2=+、3=++

咳嗽頻度コード 1=時々、2=しばしば

喀痰ランクコード 1=-、2=+、3=++

喀痰頻度コード 1=時々、2=しばしば

喫煙有無コード 1=無、2=中止、3=有 喫煙有無 喫煙有無コードを変換したもの

喫煙本数コード 1日あたり本数 喫煙年数

呼吸音コード 1=正常、2=異常 呼吸音 呼吸音コードを変換したもの

咳嗽ランク 咳嗽コードを変換したもの

咳嗽頻度 咳嗽頻度コードを変換したもの

喀痰ランク 喀痰コードを変換したもの

喀痰頻度 喀痰頻度コードを変換したもの

表 3. 内科項目と SP-A との関連

	Odds Ratio	(95%信頼区間)	P value
咳嗽ランク	1.32	(0.47, 3.71)	0.30
喀痰ランク	1.13	(0.40, 3.19)	0.41
呼吸音ランク	9.61	(0.08, 1151.37)	0.18
咳嗽頻度	1.08	(0.38, 3.13)	0.44
喀痰頻度	0.86	(0.29, 2.54)	0.39

表 4. 内科項目と SP-D との関連

	Odds Ratio	(95%信頼区間)	P value
咳嗽ランク	1.91	(1.01, 3.62)	0.024
喀痰ランク	1.77	(0.94, 3.33)	0.039
呼吸音ランク	4.84	(0.27, 86.08)	0.14
咳嗽頻度	2.14	(1.13, 4.06)	0.010
喀痰頻度	2.19	(1.14, 4.18)	0.009

表 5. SP-A とダイオキシン類との関連

	%Change	(95% CI)	P value
2, 3, 7, 8-TCDD	40.5	(7.9, 24.5)	<0.0001
1, 2, 3, 7, 8-PeCDD	42.5	(8.6, 25.3)	<0.0001
1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDD	6.6	(-4.6, 10.8)	0.47
1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDD	16.4	(0.4, 13.7)	0.038
1, 2, 3, 7, 8, 9-HxCDD	14.7	(-1.0, 13.7)	0.09
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDD	12.0	(-3.4, 14.3)	0.25
OCDD	13.5	(-3.1, 15.2)	0.21
2, 3, 7, 8-TCDF	6.0	(-3.0, 8.5)	0.38
1, 2, 3, 7, 8-PeCDF	26.6	(3.4, 18.6)	0.004
2, 3, 4, 7, 8-PeCDF	8.4	(0.0, 7.2)	0.047
1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDF	5.3	(-1.2, 5.9)	0.20
1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF	13.6	(0.8, 10.9)	0.022
2, 3, 4, 6, 7, 8-HxCDF	9.4	(-9.5, 19.5)	0.58
1, 2, 3, 7, 8, 9-HxCDF	(全て検出限界未満)		
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDF	2.3	(-5.2, 7.7)	0.76
1, 2, 3, 4, 7, 8, 9-HpCDF	-68.0	(-69.4, 21.1)	0.16
OCDF	-26.3	(-28.4, 7.1)	0.20
3, 4, 4', 5-TCB(#81)	22.3	(-10.1, 32.4)	0.37
3, 3', 4, 4'-TCB(#77)	35.5	(3.9, 25.3)	0.006
3, 3', 4, 4', 5-PeCB(#126)	28.1	(5.6, 17.4)	<0.0001
3, 3', 4, 4', 5, 5'-HxCB(#169)	31.7	(7.2, 18.5)	<0.0001

表 6. SP-D とダイオキシン類との関連

2, 3, 7, 8-TCDD	6. 5	(-8. 6, 15. 6)	0. 65
1, 2, 3, 7, 8-PeCDD	-7. 9	(-14. 2, 8. 6)	0. 55
1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDD	-6. 3	(-13. 8, 9. 6)	0. 64
1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDD	-10. 9	(-14. 0, 5. 1)	0. 33
1, 2, 3, 7, 8, 9-HxCDD	-15. 2	(-16. 7, 4. 0)	0. 20
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDD	-2. 7	(-13. 7, 13. 1)	0. 86
OCDD	-2. 2	(-13. 8, 13. 8)	0. 89
2, 3, 7, 8-TCDF	-6. 8	(-11. 3, 6. 1)	0. 51
1, 2, 3, 7, 8-PeCDF	-2. 5	(-11. 5, 10. 6)	0. 85
2, 3, 4, 7, 8-PeCDF	-1. 2	(-5. 9, 5. 2)	0. 86
1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDF	-6. 1	(-7. 9, 2. 8)	0. 33
1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF	-7. 2	(-10. 4, 4. 5)	0. 41
2, 3, 4, 6, 7, 8-HxCDF	8. 2	(-17. 2, 29. 3)	0. 76
1, 2, 3, 7, 8, 9-HxCDF	(全て検出限界未満)		
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDF	4. 0	(-8. 2, 12. 6)	0. 75
1, 2, 3, 4, 7, 8, 9-HpCDF	6. 0	(-66. 0, 209. 7)	0. 96
OCDF	-1. 4	(-28. 1, 37. 4)	0. 97
3, 4, 4', 5-TCB(#81)	-23. 6	(-34. 8, 21. 3)	0. 46
3, 3', 4, 4'-TCB(#77)	-8. 0	(-17. 1, 12. 3)	0. 64
3, 3', 4, 4', 5-PeCB(#126)	-1. 2	(-8. 8, 8. 4)	0. 90
3, 3', 4, 4', 5, 5'-HxCB(#169)	15. 2	(-2. 2, 15. 6)	0. 15

分担研究報告書

油症認定患者における IL-26 の検討

研究分担者 宇谷厚志 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 鎌塚大 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学 助教

研究要旨 Th17 細胞が新規のヘルパーT 細胞サブセットのひとつとして報告され、この細胞の分化にダイオキシン類の受容体である Aryl hydrocarbon receptor が関与していることが報告されている。さらに、長崎県玉之浦地区油症認定患者において、血清中 IL-17 値の上昇が確認されている。今回我々は Th17 細胞と深い関わりをもつサイトカインの一つである IL-26 に関して検討を行った。その結果、油症認定患者 29 名、健常人 28 名において血清中 IL-26 はそれぞれ 34.08 ± 30.45 pg/ml、 67.9 ± 59.7 pg/ml であり、有意差をもって油症認定患者血清中での IL-26 の減少がみられた。

A. 研究目的

1968 年カネミ油症事件発生後 40 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、今でもご瘡様の皮膚症状、咳や痰などの呼吸器症状、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 類が混在している事がわかっている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より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。Aryl hydrocarbon receptor (AhR) は 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) や PCB などのダイオキシン類のレセプターとして、肺や肝臓をはじめとして幅広く発現が報告され²⁾、ダイオキシン類の代謝経路を知る上で重要視されている。最近の研究により、自己免疫の制御を行う新しいヘルパーT 細胞のサブセットとして、Th17 細胞が発見され、また AhR が Th17 細胞の分化に関与していることが動物実験において報告されている³⁾。

以前我々は油症認定患者において IL-17 値が上昇していることを示し、油症認定患者と Th17 細胞との関連を示唆する結果を得た⁴⁾。油症認定患者の Th17 細胞活性について更に検討すべく、今回我々は、Th17 細胞と深い関わりをもつサイトカインである IL-26 に関して検討を行い、また、油症患者におけるダイオキシン値と IL-17、IL-22 値との相関を検討した。

B. 研究方法

①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 29 名および年齢をあわせた健常人 28 名を対象とした。検診時に採血を行い凍結保存し IL-26 測定用サンプルとした。

②IL-26 の測定;ヒト IL-21 ELISA キット (USCN 社製) を用いて測定を行った。

③検査値との相関;油症患者データベースを元に血清採取時の PCB, PCQ, PCDF と IL-26 値との相関を検討した。

④統計的処理:測定した IL-26 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。

C. 研究結果

長崎県の油症患者 29 名、および健常人 28 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。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。IL-26 値は油症患者 34.08 ± 30.45 pg/ml および健常人 67.9 ± 59.7 pg/ml であり、油症認定患者血清において有意な減少が認められた (図 1)。つづいて、油症認定患者血清中の IL-26 値と PCB, PCQ, PCDF 値に関し検討を行ったが相関は認められず、また、IL-17、IL-22 値との相関もみられなかった (図 2) (図 3)。

D. 考察

Th17 細胞は近年発見された新しい Th 細胞サブセットの 1 つであり、IL-17 や IL-22 などのサイトカインを産生することが知られている。Th17 細胞は関節リウマチなどの自己免疫疾患において病態の主役となっていることが報告されており、注目を集めている⁵⁾。最近の研究により、Th17 細胞には多数の AhR が発現しており、リガンドの一つである FICZ は Th17 の分化と増殖を亢進させることが報告されている⁶⁾。一方、ナイーブ T 細胞の分化段階において、TCDD は AhR を介して制御性 T 細胞 (Treg) への分化を促進し、Th17 細胞への分化を抑制していると報告された⁶⁾。従って、AhR のリガンドによって T 細胞の分化のシグナルは異なると考えられている。以前我々は油症認定患者において IL-17 値が上昇していることを確認し、油症患者における Th17 細胞の関与を考えた。その一方、血清 IL-22 値は油症認定患者で低下しており、油症患者での T 細胞の分化や増殖の機構が複雑であることを伺わせた。

IL-26 は 2000 年に単離されたサイトカインであり、IL-10 と 25% の相同性を有するとされている。詳細な生理的作用は未だ解明されていないが、関節リウマチ

患者において滑膜細胞から産生される IL-26 は炎症を誘発し、Th17 細胞を誘導すると報告されている⁷⁾。また、炎症性腸疾患では血清 IL-26 が上昇しており、IL-22 と相関していることが報告された⁸⁾。したがって、IL-26 は Th17 細胞と深い関わりがあると考えられている。今回、油症患者の血清 IL-26 値は正常人と比較して低下していた。以前の検討では IL-22 は油症患者で低下しており、今回の結果とあわせると油症患者では Th17 細胞の分化増殖などの機能が抑制されている可能性が考えられた。しかしながら油症患者血清 IL-26 値と PCQ, PCDF, PCB 値との相関はみられず、血清 IL-22 値との相関も見られなかった。今後も油症患者における T 細胞の分化メカニズムに関してさらなる検討が必要と考えられる。

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。マウスでは TCDD が T 細胞の分化に関係することが分かっているため、油症患者におけるサイトカインの動きを解明し、Th17 細胞に関する更なる検討が、油症患者の QOL 向上、病態解明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は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 disruptors--what we have learned from Yusho disease. *Environ Res.* 2001; 86(1): 2-11.
2. Dolwick KM, Schmidt JV, Carver LA, et al: Cloning and expression of a human Ah receptor cDNA. *Mol*

- Pharmacol. 1993; 44(5): 911-7.
3. Kimura A, Naka T, Nohara K, et al: Aryl hydrocarbon receptor regulates Stat1 activation and participates in the development of Th17 cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008; 105(28): 9721-6.
 4. Kuwatsuka Y, Shimizu K, Akiyama Y, et al: Yusho patients show increased serum IL-17, IL-23, IL-1 β , and TNF α levels more than 40 years after accidental polychlorinated biphenyl poisoning. J Immunotoxicol. 2013; Epub ahead of print
 5. Kramer JM, Gaffen SL. Interleukin-17: a new paradigm in inflammation, autoimmunity, and therapy. J Periodontol. 2007; 78(6): 1083-93.
 6. Quintana FJ, Basso AS, Iglesias AH, et al: Control of T(reg) and T(H)17 cell differentiation by the aryl hydrocarbon receptor. Nature. 2008; 453(7191): 65-71.
 7. Corvaisier M, Delneste Y, Jeanvoine H, et al: IL-26 is overexpressed in rheumatoid arthritis and induces proinflammatory cytokine production and Th17 cell generation. PLoS Biol. 2012; 10(9): e1001395.
 8. Donnelly RP, Sheikh F, Dickensheets H, et al: Interleukin-26: an IL-10-related cytokine produced by Th17 cells. Cytokine Growth Factor Rev. 2010; 21(5): 393-401.

F. 研究発表

1. 論文発表

- Kuwatsuka Y, Shimizu K, Akiyama Y, et al: Yusho patients show increased serum IL-17, IL-23, IL-1 β , and TNF α levels more than

40 years after accidental polychlorinated biphenyl poisoning. J Immunotoxicol. 2013; Epub ahead of print

- 鍬塚 大, 小池雄太, 清水和宏, 宇谷厚志: 油症認定患者における IL-21, TGF- β の検討. 福岡医学雑誌 104(4): 88-90, 2013.
- 小池雄太, 鍬塚 大, 清水和宏, 宇谷厚志: 油症認定患者における、制御性 T 細胞産生サイトカイン IL-10, IL-35 の検討. 福岡医学雑誌 104(4): 91-94, 2013.

2. 学会発表

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IL-26値の比較

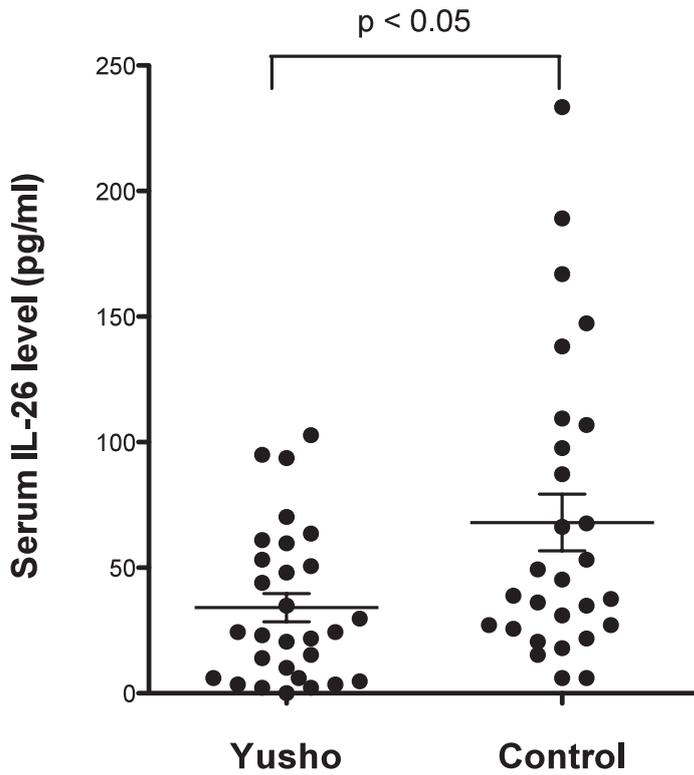


図2 油症患者血清における IL-21 値と PCB, PCQ, PCDF 値との比較

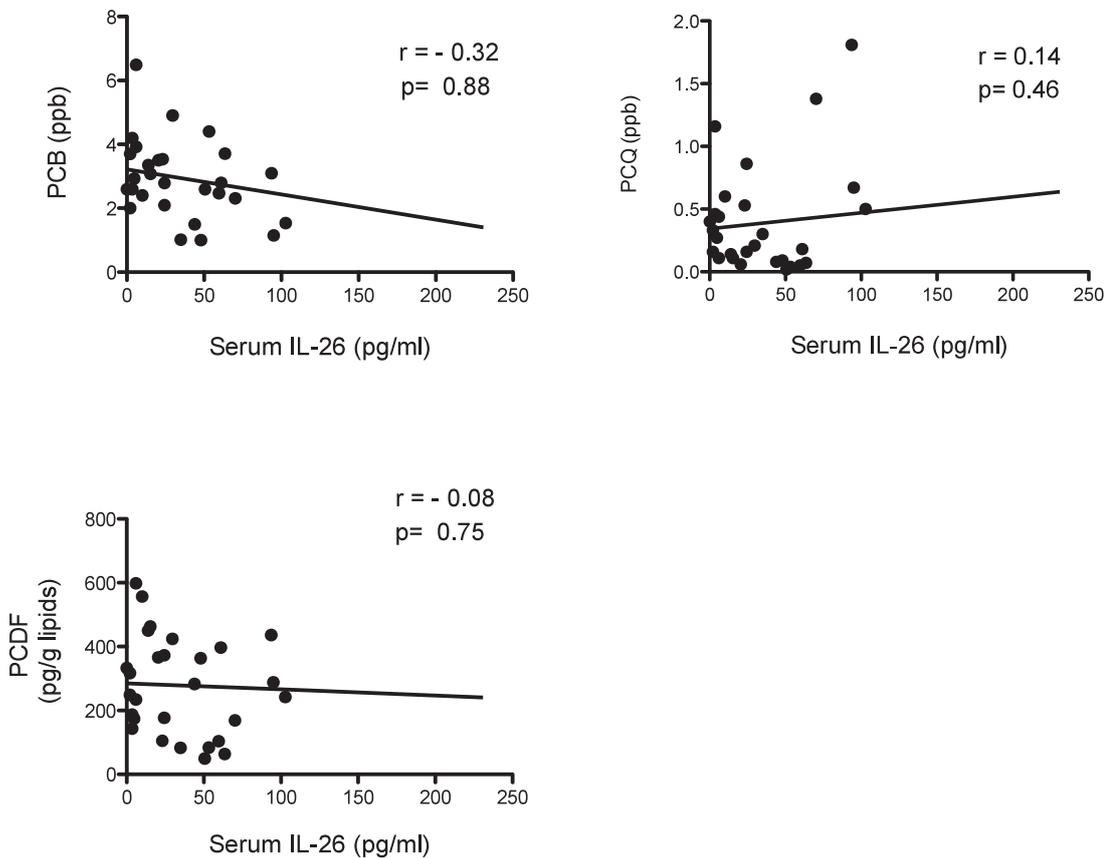
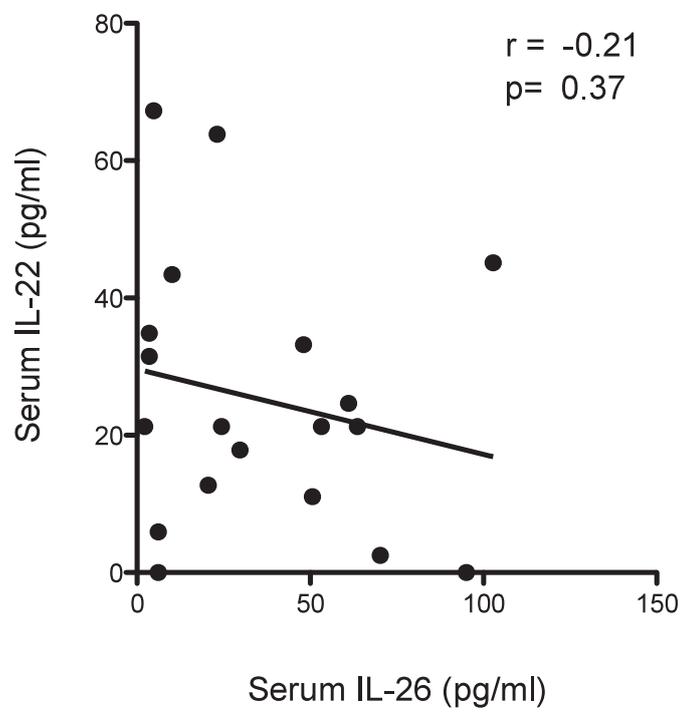
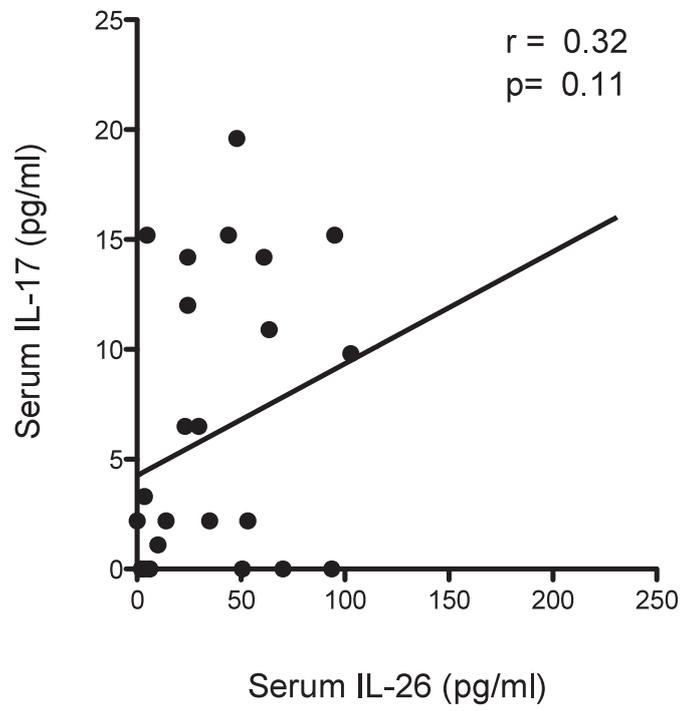


図 3 油症患者血清における IL-21 値と IL-17, IL-22 値との比較



分担研究報告書

油症認定患者における IL-33 の検討

研究分担者 宇谷厚志 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 峯 嘉子 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 以前我々は、長崎県五島油症認定患者において、血清中 IL-1 β 値の上昇を見出した。今回我々は、新しいインターロイキンであり IL-1 family に属する IL-33 に関して検討を行った。その結果、油症認定患者 31 名、健常人 31 名において血清中 IL-33 はそれぞれ 8.758 ± 1.174 pg/ml、 6.774 ± 0.721 pg/ml であり、油症患者でやや高値であった。しかし、統計上の有意差は認めなかった ($p=0.155$)。

A. 研究目的

油症発生から 40 年以上が経過し、激しい皮膚症状、眼症状を呈する患者は減少傾向にあるが、依然として油症患者血中には高濃度のダイオキシンが残留している状態である。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 類が混在している事がわかっている¹⁾。

ダイオキシンレセプターである AhR は 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) や PCB などのダイオキシン類のレセプターとして、肺や肝臓をはじめとして幅広く発現が報告され²⁾、T 細胞においては Th17 細胞、Treg 細胞に多く発現しているが、Th1 細胞、Th2 細胞にはほとんど発現が見られないことが明らかにされた^{3,4)}。我々のグループは油症患者において、Th17 細胞、Treg 細胞から産生されるサイトカインが血清中で上昇していることを示してきた。しかしながら、これらの免疫異常があるものの、油症患者と健常人の炎症性疾患、アレルギー疾患の罹患率は健常人と同程度である。一方ダイオキシンが、AhR を発現しない Th1 細胞、Th2 細胞に与える影響は、実験レベルでも統一の見解が得られていない。

IL-33 は IL-1 や IL-18 と同様、IL-1 family

に属する新規サイトカインとして 2005 年に初めて Schmitz らによりクローニングされた。IL-33 の受容体は ST2 である。IL-33 は通常は核内に存在するが、ネクロシスに伴って細胞外に放出される。ST2 (IL-33 受容体) は Th2 細胞とアレルギー担当細胞 (好塩基球、マスト細胞、好酸球) 上に発現しており、IL-33 はこれらの細胞を活性化する。とくに Th2 細胞を活性化させることでアレルギー性炎症を発症させることに重要な役割を有することが知られている⁵⁾。

油症患者の免疫機能、とくにアレルギー発症リスクについてさらに検討を進めるべく、今回我々は、IL-33 に注目し、油症患者における血清 IL-33 の増減について検討を行った。

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 IL-33 測定用サンプルとした

②IL-33 の測定；ヒト IL-33 ELISA kit (R&D SYSTEM 社製) を用いて測定を行った。

③検査値との相関；油症患者データベー

スを元に血清採取時の PCB, PCQ, PCDF と IL-33 値との相関を検討した。

④統計的処理:測定した IL-33 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。

C. 研究結果

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 70.1 ± 7.5 歳および 68.2 ± 11.0 歳で有意差はなかった。検討した油症患者におけるダイオキシン濃度は PCB 2.78 ± 1.57 ppb、PCQ 0.41 ± 0.40 ppb、PCDF 201.9 ± 155.2 pg/g lipids であった。血清中の IL-33 値は油症患者 8.758 ± 1.174 pg/ml および健常人 6.774 ± 0.7206 pg/ml であり、油症認定患者血清でやや高値であった。しかし、統計上の有意差は認めなかった ($p=0.155$)。(図 1)。つづいて、油症認定患者血清中の IL-33 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 (図 2)。

D. 考察

IL-33 は IL-18 と同様に IL-1 ファミリーに属するサイトカインである。その受容体は Th2 細胞とアレルギー関連細胞(好酸球、好塩基球)に発現する。そのため IL-33 はアレルギー疾患に関与し、アレルギー誘導サイトカインと言われる。例えば、ヒトの全ての遺伝子多型について比較する研究で、IL-33 と IL-33 受容体が気管支喘息の発症に影響することがわかってきている⁶⁾。大保木らは IL-33 欠損マウスでは気管支の炎症が著しく減少していることを報告している⁷⁾。喘息などに対する新しい治療法の開発に役立つことが期待されている。

近年、ベーチェット病患者で血清 IL-33 値が高いという報告⁸⁾や、関節リウマチの病勢と血清中の IL-33 の増加が相関するという報告がなされている⁹⁾。

今回の研究で、油症患者は健常人と比較し、血清 IL-33 値が有意に高値とならなかった。ただ有意ではないにしろ、油症患者の IL-33 値は正常人に比べ高い傾向にあ

り、Th2 細胞を介したアレルギー疾患の発症リスクが高い可能性が示された。

今後も油症患者における免疫応答やアレルギー発症のメカニズムに関してさらなる検討が必要と考えられる。

E. 結論

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。油症患者におけるサイトカインの動きを解明し、Th2 細胞、Treg 細胞、Th17 細胞に関する更なる検討が、油症患者の QOL 向上、病態解明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はこの場をかりて御礼申し上げます。

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.* 86(1): 2-11, 2001
- 2) Dolwick KM, Schmidt JV, Carver LA, Swanson HI, Bradfield CA: Cloning and expression of a human Ah receptor cDNA. *Mol Pharmacol.* 44(5): 911-917, 1993
- 3) Kimura A, Naka T, Nohara K, Fujii-Kuriyama Y, Kishimoto T: Aryl hydrocarbon receptor regulates Stat1 activation and participates in the development of Th17 cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 105(28): 9721-9726, 2008
- 4) Kramer JM, Gaffen SL: Interleukin-17: a new paradigm in inflammation, autoimmunity, and therapy. *J Periodontol.* 78(6):

1083-1093, 2007

- 5) Liew FY, Pitman NI, McInnes IB
Disease-associated functions of
IL-33: the new kid in the IL-1 family.
Nature 10(2):103-110, 2010
- 6) Moffatt MF, et al. A large-scale,
consortium-based genomewide
association study of asthma. N Engl
J Med 363(12):1211-1221, 2010
- 7) Oboki K, et al. IL-33 is a crucial
amplifier of innate rather than
acquired immunity. Proc Natl Acad
Sci 107(43): 18581-18586, 2010
- 8) Kim DJ, et al: Serum level of
interleukin-33 and soluble ST2 and
their association with disease
activity in patients with Behcet's
disease. J Korean Med Sci.
28(8):1145-1153, 2013
- 9) Tan S, et al: Increased IL-33 in
synovial fluid and paired serum is
associated with disease activity
and autoantibodies in rheumatoid
arthritis. Clin Dev Immunol. Epub
2013 Sep 9.

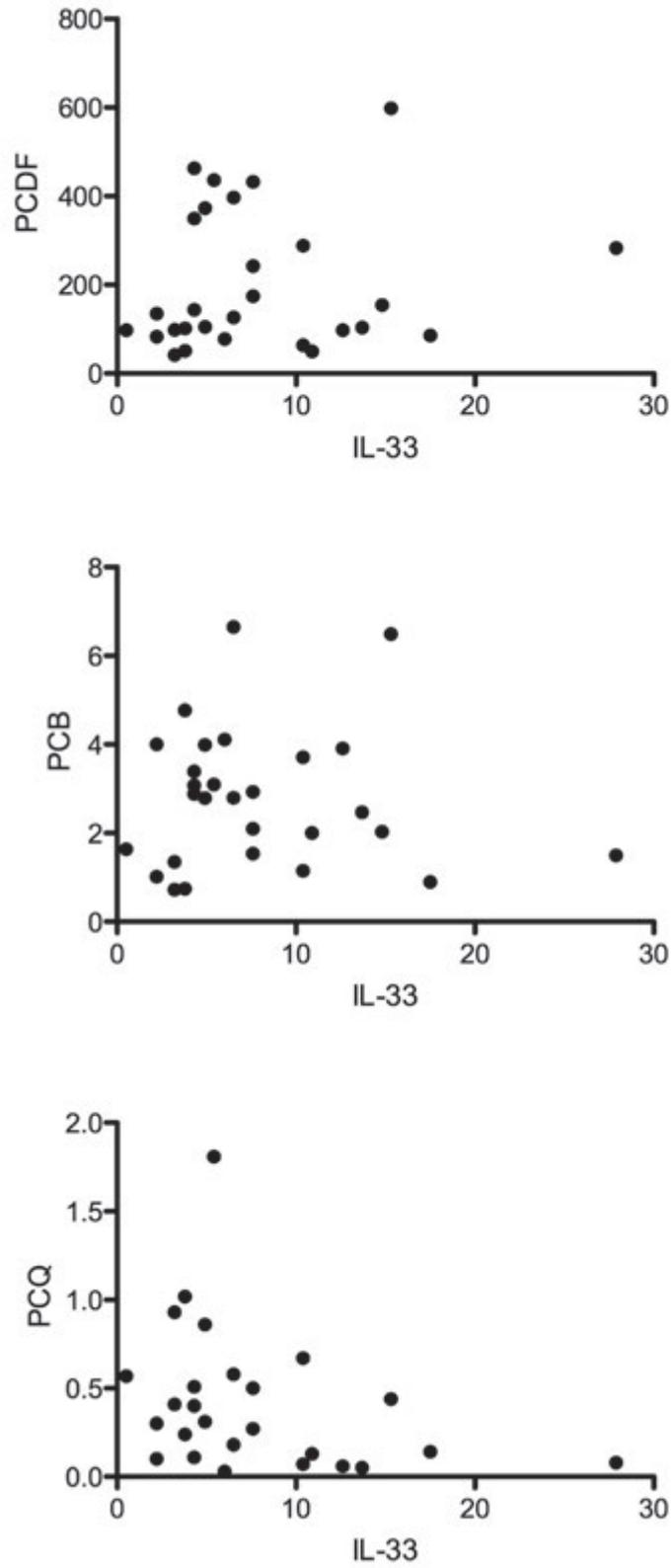
F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図2 油症患者血清におけるIL-33値とPCDF,PCB,PCQの比較



分担研究報告書

アダパレン臨床試験の概要

研究分担者	内 博史	九州大学病院油症ダイオキシシン研究診療センター	准教授
	今福信一	福岡大学医学部皮膚科	准教授
研究協力者	里村暁子	九州大学病院油症ダイオキシシン研究診療センター	助教
	古賀沙緒里	九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野	学術研究員

研究要旨 油症患者 15 名を対象に、尋常性痤瘡に有効であるアダパレン（ディフェリンゲル®）外用の効果を検討した。

A. 研究目的

ダイオキシシン類は毛包脂腺系の正常な分化を阻害し、塩素痤瘡と呼ばれる特有な臨床像の原因となる。毛包一致性の丘疹、嚢胞を形成し、臨床的に尋常性痤瘡・集簇性痤瘡に類似するが、抗生物質や副腎皮質ステロイドなど一般的な治療には反応せず、現在まで有効な治療法は存在しない。アダパレンはレチノイド活性を持ち、レチノイン酸受容体に結合することで毛包漏斗部の過角化を抑制し、面疱の形成を減少させる。本研究では、慢性ダイオキシシン中毒患者である油症認定患者に認められる塩素痤瘡に対するアダパレン外用の効果を検討した。

B. 研究方法

試験デザインは観察期間 12 週間の単腕オープン試験とし、20 歳以上の油症認定患者で、体表のいずれかの部位に痤瘡様発疹あるいは面疱が残存する患者を対象とした。主要評価項目は他覚的皮膚症状重症度および自覚的皮膚症状重症度、副次評価項目は有害事象、満足度、写真、血液生化学検査値、尿検査値とした。自他覚的重症

度はなし、軽度、中等度、重度、最重度の 5 段階で評価し、さらに全般改善度を悪化、不変、軽快、かなり軽快、著明改善の 5 段階で評価した。評価は開始時、4 週後、8 週後、終了時に行った。また、満足度については開始時および終了時に、「治療効果はありましたか」、「この治療薬に満足しましたか」、「この治療薬をまた使いたいですか」、「治療によって生活しやすくなりましたか」、「他の油症の方にもこの治療薬を勧めたいと思いましたか」という 5 項目の質問に 4 段階で回答してもらった。2009 年 8 月 19 日から 2010 年 1 月 6 日までに、福岡県および長崎県在住の油症認定患者 15 名（男性 10 名、女性 5 名、年齢 54 から 79 歳）が試験に参加し、全員が 12 週間の外用試験を終了した。

（倫理面への配慮）

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行った。

C. 研究結果

15 名全員が 12 週間の外用を終了し、重大な有害事象は発生しなかった。他覚的皮

膚症状重症度では、面疱は重症例ではほとんど改善を認めなかったが、中等症、軽症では 1 段階程度の改善が認められた。痤瘡様皮疹は 3 例では開始時から症状を認めなかったが、多くの症例で 1 段階から 2 段階の改善を認めた。いずれも増悪した例はなかった (図 1)。全般改善度では悪化した例はなく、6 例で不変、その他は軽快あるいはかなり軽快と判断された。満足度はすべての質問項目で比較的高く、一定の効果を実感したことが推察された (図 2)。

D. 考察

塩素痤瘡はダイオキシン類中毒患者に認められる特徴的な症状で、丘疹、面疱、嚢腫を眼囲、頬部、耳後部、耳介、項部、腋窩、鼠径などに好発する。個疹は深い陥凹性癍痕を残して治癒するが、年余に渡り新生を繰り返すため患者の QOL を大きく障害する。塩素痤瘡は極めて難治であり、一般的に尋常性痤瘡に有効である抗生物質、漢方薬、副腎皮質ステロイドは無効である。これまでに軽症例にレチノイドが有効とする報告があるが、重症例には無効とされている。油症では発生以来 40 年以上が経過し、典型的な皮膚症状を持つ患者は減少傾向にある。近年の検診で何らかの皮膚症状を持つ患者は約 30%であったが、患者の高齢化とともに老人性面皰との混在が疑われる症例も増加している。特に頬部に認められる場合、臨床的、組織学的に塩素痤瘡と老人性面皰との鑑別はほとんど不可能であり、現時点での油症患者における塩素痤瘡の有病率はさらに低い可能性がある。今回の試験では比較的軽症の患者で一定の効果があったと考えられるが、写真での比較では試験前後の差は明確でなかった。また重症例の殆どの臨床は多発

する皮下腫瘍であり、このような症例にはアダパレン外用は無効であった。

E. 結論

比較的軽症の塩素痤瘡患者ではアダパレン外用による治療を考慮してもよい。

F. 研究発表

1. 論文発表

Morino-Koga S, Uchi H, Tsuji G, Takahara M, Kajiwara J, Hirata T, Furue M. (2013) Reduction of CC-chemokine ligand 5 by aryl hydrocarbon receptor ligands. *J. Dermatol. Sci.* 72:9-15.

Matsumoto S, Akahane M, Kanagawa Y, Kajiwara J, Todaka T, Yasukawa F, Uchi H, Furue M. (2013) Individuals' half-lives for 2, 3, 4, 7, 8-penta-chlorodibenzofuran (PeCDF) in blood: Correlation with clinical manifestations and laboratory results in subjects with Yusho. *Chemosphere.* 92:772-777.

Tobiishi K, Suzuki S, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Kajiwara J, Hirata T, Iida T, Uchi H, Furue M. (2013) Concentration of hydroxylated polychlorinated biphenyls (OH-PCBs) in the blood of Yusho. *Fukuoka. Igaku. Zasshi.* 104:136-142.

Todaka T, Uchi H, Hirakawa H, Takao Y, Kajiwara J, Furue M. (2013) The changes in dioxin concentrations in the blood of Yusho patients from 2004 to 2010. *Fukuoka. Igaku. Zasshi.* 104:118-127.

Todaka T, Uchi H, Hirakawa H, Takao Y, Kajiwara J, Furue M. (2013) Development of a newly large-volume injection system for dioxin determinations in blood of Yusho patients. *Fukuoka. Igaku. Zasshi.*

104:110-117.

Tsujimoto S, Ishida T, Takeda T, Ishii Y, Onomura Y, Tsukimori K, Takechi S, Yamaguchi T, Uchi H, Suzuki SO, Yamamoto M, Himeno M, Furue M, Yamada H. (2013) Selenium-binding protein 1: Its physiological function, dependence on aryl hydro-carbon receptors, and role in wasting syndrome by 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Biochim. Biophys. Acta.* 1830:3616-3624.

Tsukimori K, Uchi H, Tokunaga S, Yasukawa F, Chiba T, Kajiwara J, Hirata T, Furue M. (2013) Blood levels of PCDDs, PCDFs, and coplanar PCBs in Yusho mothers and their descendants: association with fetal Yusho disease. *Chemosphere.* 90:1581-1588.

Tsukimori K, Yasukawa F, Uchi H, Furue M, Morokuma S. (2013) Sex ratio in two generations of the Yusho cohort. *Epidemiology.* 23:349-350.

Tsuji G, Takahara M, Uchi H, Matsuda T, Chiba T, Takeuchi S, Yasukawa F, Moroi Y, Furue M. (2013) Identification of ketoconazole as an AhR-Nrf2 activator in cultured human keratinocytes: the basis of its anti-inflammatory effect. *J. Invest. Dermatol.* 132:59-68.

G. 知的財産権の出願・登録状況

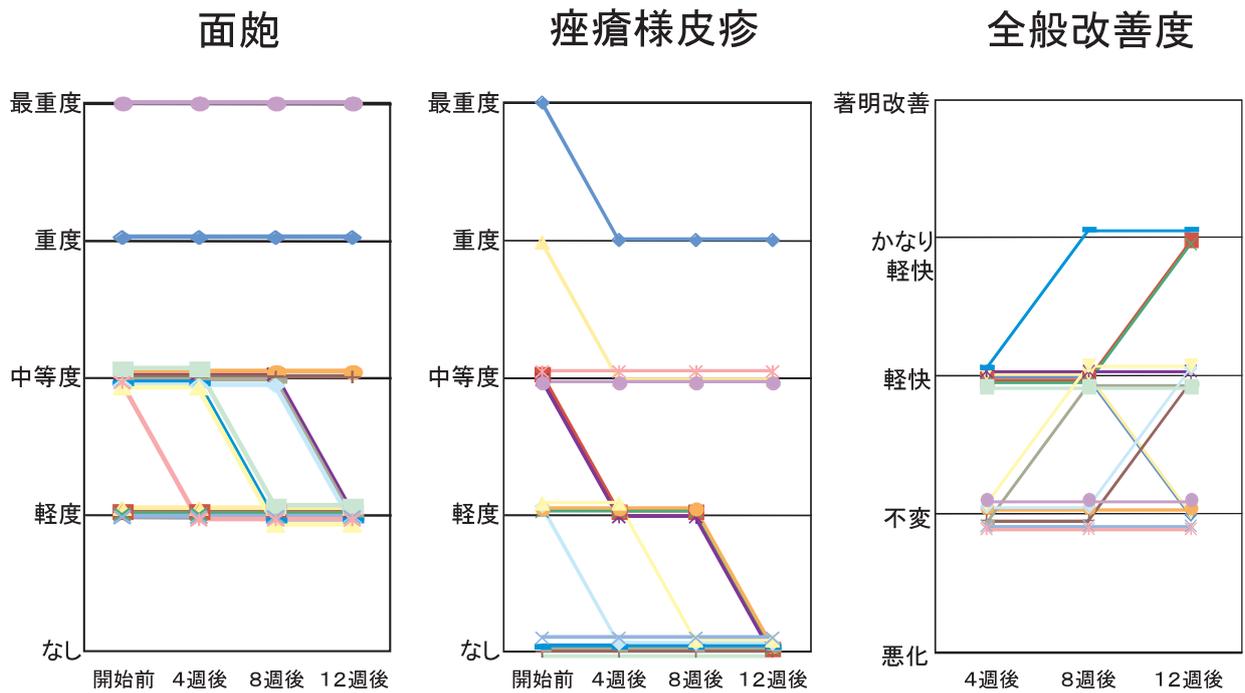
(予定を含む。)

1. 特許申請

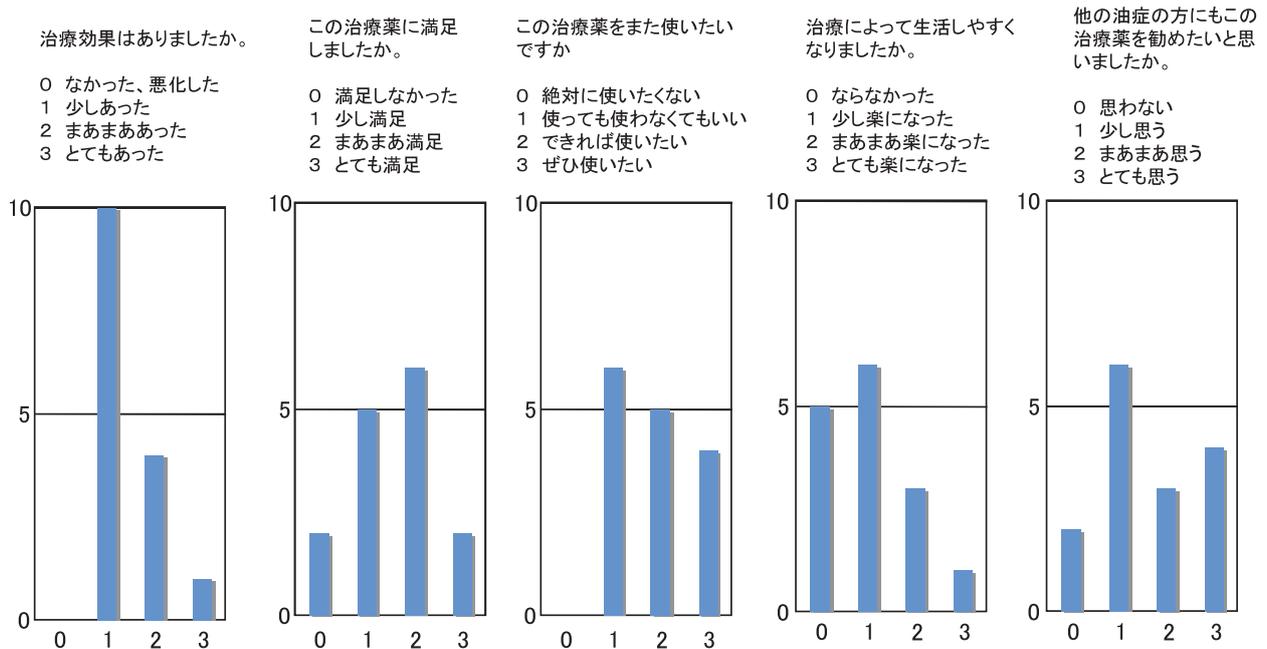
届出受付番号 K2013-0021

発明の名称 FICZ の創傷治癒促進効果

(図1)他覚的皮膚症状重症度



(図2)満足度調査



分担研究報告書

油症曝露による継世代健康影響に関する研究
- 油症患者から出生した児のアレルギー性疾患発症に関する検討 -

研究分担者 月森 清巳 福岡市立こども病院 産科科長

研究要旨 カネミ油症発生後に油症患者（母体）から出生した児のアレルギー性疾患（気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アトピー性鼻炎）の発症と母体血中ダイオキシソ類濃度との関連について検討した。油症発生後に油症患者 64 例より出生した児 117 例のなかで、気管支喘息は 11 例(9.4%)、アトピー性皮膚炎は 16 例(13.7%)、アレルギー性鼻炎は 11 例(9.4%)に認められた。母体の血中ダイオキシソ類濃度と児の気管支喘息およびアトピー性皮膚炎の発症との関連はなかったが、母体の血中ダイオキシソ類濃度が 10 倍増加すると児のアレルギー性鼻炎の発症リスクは 0.37 倍に低下する傾向(p=0.080)を示した。これらの成績から、カネミ油症患者から出生した児では一般健常人と比較して気管支喘息有病率が高く、逆にアレルギー性鼻炎有病率は低い傾向にあることが示された。また、高濃度の母体ダイオキシソ類曝露では児のアレルギー性鼻炎の発症リスクは低下する可能性があることが示された。今後、油症患者から出生した児のアレルギー性疾患の発症状況を正確に、かつ、より多くの症例で把握することによって、油症曝露と次世代のアレルギー性疾患発症との関連を明らかにすることが重要であると考えられた。

A. 研究目的

ダイオキシソ類曝露がアレルギー性疾患発症に関与するか否かについては動物実験では一定の見解が得られていない。

2,3,4,8-tetraCDD (TCDD)をアトピー性皮膚炎のモデルマウスである NC/Nga マウスに投与すると皮膚病変が増悪すること¹⁾、また TCDD が B 細胞からの IgE 産生を増強すること²⁾が報告されている。一方、TCDD が ovalbumin で感作された NC/Nga マウスの IgE 産生を抑制すること³⁾や、ラットで TCDD 投与後にダニ抗原に感作させるとダニ抗原曝露時の気道攣縮やダニ特異的 IgE の産生が抑制されること⁴⁾が報告されている。

これまで、カネミ油症患者においても、アレルギー性疾患(気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アトピー性鼻炎)の発症と血中ダイ

オキシソ類濃度の関連は認められていない⁵⁾。

一方、ダイオキシソ類はアレルギー疾患の発症に関与する制御性 T 細胞の発達に影響を与えることが報告⁶⁾されていることから、胎児期および幼少期におけるダイオキシソ類曝露がその後のアレルギー疾患に関与するか否か検討することは重要である。

本研究では、カネミ油症発生後に油症患者から出生した児のアレルギー性疾患(気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アトピー性鼻炎)の発症と母体血中ダイオキシソ類濃度との関連について検討することによって、油症曝露が次世代のアレルギー性疾患発症に関与するか否かを明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

○調査対象：平成 20 年度油症一斉検診受診者のうち、カネミ油症発生後に妊娠・分娩となった油症患者 64 例(117 出生児)。

○調査方法：

①アンケート調査：油症患者 64 例の妊娠・分娩情報(経妊経産回数、分娩時年齢、分娩日、分娩時妊娠週数、魚介類摂取回数)と児のアレルギー性疾患(気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アトピー性鼻炎)罹患情報。

②ダイオキシン類の血液検査：油症患者 64 例とその児 24 例より血液を採取し、7 種類のポリ塩化ジベンゾ - パラ - ジオキシン(PCDDs)、10 種類のポリ塩化ジベンゾフラン(PCDFs)、4 種類の coplanar ポリ塩化ビフェニル(coplanar PCBs)を測定した。

○解析方法：

①、②の調査結果をもとにカネミ油症患者から出生した児のアレルギー性疾患発症と母体分娩時の血中ダイオキシン類推定濃度との関連について解析した。油症患者のなかで母児双方の血液を採取できた 24 例においては、児のアレルギー性疾患発症と児の現在の血中ダイオキシン類濃度との関連についても解析した。

分娩時の血中ダイオキシン類濃度は、検査時血中濃度×2[分娩から血液検体採取までの期間(年)/ダイオキシン類の半減期(年)]の式を用いて推定した。児のアレルギー性疾患発症の有無による 2 群間の血中ダイオキシン類濃度の差の解析には Mann-Whitney U-検定を用いた。また、母体分娩時血中ダイオキシン類推定濃度が 10 倍上昇した場合の児アレルギー性疾患発症リスク(オッズ比)を変量効果ロジスティックモデル(Random effects logistic model)を用いて解析した。解析にあたり母体分娩時血中ダイオキシン類推定濃度を常用対数で示し、交絡因子としては分娩時年齢、分娩時妊娠週数、出生体重、児性別、

魚介類摂取回数を調整した。

(倫理面への配慮)

本研究については、福岡市立こども病院倫理委員会(承認番号 62)および九州大学医系地区部局臨床研究倫理審査委員会(承認番号 20-58)の承認を得た後、実施した。本研究を開始する前に対象者全員よりインフォームドコンセントを得た。

C. 研究結果

カネミ油症発生後に油症患者 64 例より出生した児 117 例のなかで、気管支喘息は 11 例(9.4%)、アトピー性皮膚炎は 16 例(13.7%)、アレルギー性鼻炎は 11 例(9.4%)に認められた。

児のアレルギー性疾患(気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎)発症の有無と母体の分娩時血中ダイオキシン類推定濃度との関連を表 1 に示す。気管支喘息およびアトピー性皮膚炎を発症した群における母体分娩時の total dioxins、total PCDDs、total PCDFs および total coplanar PCBs の血中濃度は非発症群の値と比較して低い値を示すが、両群間に有意な差はなかった。一方、アレルギー性鼻炎を発症した群における母体分娩時の total PCDFs および total coplanar PCBs の血中濃度は非発症群の値と比較して低い傾向(各々 $p=0.063$ 、 $p=0.089$)を示した。

母体分娩時血中推定濃度が 10 倍上昇した場合の児にアレルギー性疾患が発症するオッズ比を表 2 に示す。母体分娩時の total dioxins、total PCDDs、total PCDFs および total coplanar PCBs の血中濃度が 10 倍上昇した場合の気管支喘息およびアトピー性皮膚炎が発症するオッズ比は、すべて 1 未満であったが統計学的に有意差はなかった。一方、アレルギー性鼻炎が発症するオッズ比は、total dioxins では 0.37、total PCDFs では 0.43、total coplanar PCBs では 0.20 と低い傾向(各々 $p=0.080$ 、 $p=0.075$ 、 $p=0.073$)を示した。

一方、児の現在の血中ダイオキシン類濃度(total PCDDs, total PCDFs, total coplanar PCBs および total dioxins) は全てアレルギー性疾患発症群と非発症群の両群間に有意な差はなかった(表 3)。

D. 考察

油症患者から出生した児には、気管支喘息は 9.4%、アトピー性皮膚炎は 13.7%、アレルギー性鼻炎は 9.4%が認められた。アレルギー疾患診断・治療ガイドライン 2010 によれば⁷⁾、小児の気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎の有病率は各々5~7%、10~20%、約 20%であると報告されている。診断名とアンケート調査の比較には課題があるが、油症患者から出生した児は、一般小児より、気管支喘息の頻度は多く、逆にアレルギー性鼻炎の頻度は少ない傾向が認められた。

また油症患者から出生した児のアレルギー性疾患の有無と母体血中ダイオキシン類濃度との関連の観察から、母体の血中ダイオキシン類濃度は児の気管支喘息およびアトピー性皮膚炎の発症と明らかな関連はなかったが、母体の血中ダイオキシン類濃度が高いと児のアレルギー性鼻炎の発症リスクは低下する傾向があることが分かった。一方、児のアレルギー性疾患発症群における児血中ダイオキシン類濃度は非発症群の値と比して有意な差はなかった。

これらの成績から母体の高濃度のダイオキシン類曝露では児のアレルギー性鼻炎の発症を抑制する可能性があると考えられた。一方、母体の血中ダイオキシン類濃度は児の気管支喘息の発症と明らかな関連は認めないが、油症患者から出生した児の気管支喘息の頻度は一般頻度よりも高い傾向にあると考えられた。今後、油症患者から出生した児のアレルギー性疾患の発症状況を正確に、かつ、より多くの症例で把握することによって、油症曝露と次世代のアレルギー性疾患発症との関連を

明らかにすることが重要であると考えられた。

E. 結論

カネミ油症発生後に油症患者から出生した児では気管支喘息有病率が高く、逆にアレルギー性鼻炎有病率は低い傾向にあることが示された。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

H. 参考文献

- 1) Ito T, et al. TCDD exposure exacerbates atopic dermatitis-related inflammation in NC/Nga mice. *Toxicol Lett* 177: 31-37, 2008.
- 2) Takenaka H, et al. Enhanced human IgE production results from exposure to the aromatic hydrocarbons from diesel exhaust : direct effects on B-cell IgE production. *J Allergy Clin Immunol* 95: 103-115, 1995.
- 3) Fujimaki H, et al. Effect of a single oral dose of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on immune function in male NC/Nga mice. *Toxicol Sci* 66: 117-124, 2002.
- 4) Luebke RW, et al. Suppression of allergic immune responses to house dust mite (HDM) in rats exposed to

2,3,7,8-TCDD. *Toxicol Sci* 62: 71-79, 2001.

- 5) 内博史ら. 油症認定患者におけるアトピー性皮膚炎有病率と血清 IgE 値に関する研究第 2 報. *福岡医学雑誌* 102: 100-104, 2011.
- 6) Quintana FJ, et al. Control of T(reg) and T(H)17 cell differentiation by the aryl hydrocarbon receptor. *Nature* 453: 65-71, 2008.
- 7) アレルギー疾患診断・治療ガイドライン 2010 日本アレルギー学会

表 1 児アレルギー疾患発症と母体分娩時血中ダイオキシン類推定濃度との関連

アレルギー性疾患	発症	症例数	有病率 (%)	母体血中濃度(TEQ pg/g-lipid)							
				Total TEQ		Total PCDDs		Total PCDFs		Total coplanar PCBs	
				Median (Range)	p	Median (Range)	p	Median (Range)	p	Median (Range)	p
気管支喘息	あり	11	9.4%	254.1 (13.9-1367.4)	0.544	151.1 (7.4-556.6)	0.852	46.0 (3.0-1050.4)	0.262	23.2 (2.7-105.6)	0.563
	なし	106		466.0 (10.6-8926.9)		162.2 (5.5-1775.5)		181.5 (2.3-7155.5)		29.1 (2.4-184.2)	
アトピー性皮膚炎	あり	16	13.7%	331.1 (13.9-2886.0)	0.152	110.2 (7.4-494.5)	0.161	74.9 (3.0-2356.2)	0.152	24.2 (2.7-40.4)	0.179
	なし	101		482.2 (10.6-8926.9)		169.9 (5.5-1775.5)		178.3 (2.3-7155.5)		29.8 (2.4-184.2)	
アレルギー性鼻炎	あり	11	9.4%	68.4 (13.9-1293.5)	0.130	32.5 (7.4-797.0)	0.218	28.9 (3.0-1050.4)	0.063	11.2 (2.7-74.2)	0.089
	なし	106		475.5 (10.6-8926.9)		162.2 (5.5-1775.5)		196.2 (2.3-7155.5)		30.1 (2.4-184.2)	

Statistical comparisons of dioxin concentrations between the two groups were made with the Mann-Whitney U-test.

表 2 母体分娩時血中ダイオキシン類推定濃度が 10 倍上昇した場合の児アレルギー性疾患の発症リスク

アレルギー性疾患	発症リスク							
	Total TEQ		Total PCDDs		Total PCDFs		Total coplanar PCBs	
	OR (95%CI)	p	Median (Range)	p	Median (Range)	p	Median (Range)	p
気管支喘息	0.76 (0.28-2.11)	0.599	0.98 (0.32-3.05)	0.977	0.65 (0.28-1.52)	0.321	0.85 (0.17-4.14)	0.840
アトピー性皮膚炎	0.59 (0.24-1.48)	0.261	0.54 (0.19-1.49)	0.232	0.63 (0.30-1.34)	0.234	0.49 (0.12-2.00)	0.318
アレルギー性鼻炎	0.37 (0.12-1.13)	0.080	0.37 (0.11-1.27)	0.114	0.43 (0.17-1.09)	0.075	0.20 (0.04-1.16)	0.073

OR for 10-fold increase in lipid blood level (95% CI) adjusted for gestational age, maternal age at delivery, parity, smoking status during pregnancy, gender, birth weight and infant.

表 3 児アレルギー疾患発症と児血中ダイオキシン類濃度との関連

アレルギー性疾患	発症	症例数	児血中濃度(TEQ pg/g-lipid)							
			Total TEQ		Total PCDDs		Total PCDFs		Total coplanar PCBs	
			Median (Range)	p	Median (Range)	p	Median (Range)	p	Median (Range)	p
気管支喘息	あり	6	12.3 (7.0-18.4)	0.600	5.3 (3.2-9.0)	0.382	4.2 (1.3-5.0)	0.816	2.6 (2.2-5.6)	0.861
	なし	21	15.0 (2.6-30.4)		6.7 (1.5-14.3)		3.3 (0.7-18.3)		3.1 (0.4-6.9)	
アトピー性皮膚炎	あり	6	11.2 (7.0-20.3)	0.448	5.1 (3.2-13.0)	0.382	3.2 (1.3-5.0)	0.414	2.6 (2.2-5.6)	0.600
	なし	21	15.0 (2.6-30.4)		6.7 (1.5-14.3)		3.8 (0.7-18.3)		3.1 (0.4-6.9)	
アレルギー性鼻炎	あり	5	12.2 (6.7-20.3)	0.417	5.5 (3.6-13.0)	0.618	3.9 (1.4-5.0)	0.901	2.4 (0.7-3.4)	0.151
	なし	22	15.1 (2.6-30.4)		6.8 (1.5-14.3)		3.5 (0.7-18.3)		3.2 (0.4-6.9)	

Statistical comparisons of dioxin concentrations between the two groups were made with the Mann-Whitney U-test.

分担研究報告書

油症患者血液中の PCDF 類実態調査

研究分担者	平田輝昭	福岡県保健環境研究所	所長
研究協力者	梶原淳睦	福岡県保健環境研究所	生活化学課 課長
	平川博仙	福岡県保健環境研究所	生活化学課 専門研究員
	堀 就英	福岡県保健環境研究所	生活化学課 専門研究員
	高橋浩司	福岡県保健環境研究所	生活化学課 研究員
	村田さつき	福岡県保健環境研究所	生活化学課 主任技師
	新谷依子	福岡県保健環境研究所	生活化学課 主任技師
	小木曾俊孝	福岡県保健環境研究所	生活化学課 技師
	竹中重幸	福岡県保健環境研究所	計測技術課 課長
	飛石和大	福岡県保健環境研究所	計測技術課 専門研究員
	塚谷裕子	福岡県保健環境研究所	計測技術課 研究員
	宮脇 崇	福岡県保健環境研究所	計測技術課 主任技師
	櫻井利彦	福岡県保健環境研究所	企画情報管理課 課長
	高尾佳子	福岡県保健環境研究所	企画情報管理課 主任技師
	世良暢之	福岡県保健環境研究所	病理細菌課 課長
	堀川和美	福岡県保健環境研究所	保健科学部 部長心得
	戸高 尊	九州大学医学部	学術研究員

研究要旨 油症診断および治療の基礎資料作成のため、油症一斉検診受診者の中で血液中ダイオキシン類検査希望者の血液中ダイオキシン類濃度を測定した。平成 24 年度（2012 年）の血液中ダイオキシン類濃度測定対象は、未認定者 249 名と油症認定患者のうち初回及び過去 3 年以内に測定歴の無い認定患者 139 名であった。平成 24 年度に血液中ダイオキシン類濃度を測定した油症認定患者の平均総 TEQ (WHO2005) は 68pg TEQ/g lipid、2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度の平均は 110pg/g lipid であった。平成 13 年から 24 年の 12 年間に血液中ダイオキシン類検査を実施した油症認定患者の実数は 752 名で前年度と比べ 49 名増加し、油症認定患者 2, 184 名（平成 24 年度末現在）の約 34.4%の血液中ダイオキシン類濃度を測定した。内訳は男性 364 名、女性 388 名、平均年齢は 68.4 歳、血液中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度の平均は 134pg/g lipid であった。受診認定患者の血液中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度の分布は 2.7~1, 792pg/g lipid と広範囲であるが、約 50%の患者は 50pg/g lipid 以下であった。また、男性より女性の方が血液中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度が高い傾向にあった。

A. 研究目的

油症は昭和 43 年 (1968 年) に起こったダイオキシン類による日本で唯一の食中毒事件である。事件発生当時、約 14,000 人が被害を届け出た。このうち昭和 59 年 (1984 年) までに汚染油の摂食歴、臨床症状および血液中に残留する PCB 濃度の特徴、PCQ 濃度を基準に約 1,860 人が油症患者として認定された。その後、分析技術の進歩に伴い、油症原因物質がダイオキシン類であることが明らかになり、平成 16 年 (2004 年) に血液中 2,3,4,7,8-PeCDF 値が新たな診断基準に加えられ、事件発生から 38 年以上経過した平成 16-24 年に新たに 140 名の患者が認定されている。さらに平成 24 年 (2012 年) 12 月に油症診断基準追補 (同居家族の条件追補) により、171 名の患者が認定され平成 24 年度末の認定患者の総数は 2,184 名になった。

全国油症追跡研究班では、油症認定患者には治療と追跡調査のために、また油症未認定者には、油症患者診定委員会の資料作成のために毎年全国で油症一斉検診を行っている。我々も当所で開発した微量高感度のダイオキシン類分析法を用いて、油症一斉検診受診者の内、平成 13 年度は福岡県の受診者中の希望者、14-18 年度の 5 年間は全国の検診受診者中の全希望者、19 年度からは未認定者と油症認定患者のうち初回及び過去 3 年以内に測定歴の無い認定患者の血液中ダイオキシン濃度を測定してきた。未認定者の測定結果は油症診定委員会の判定資料に供し、油症認定患者に対しては血液中ダイオキシン類濃度の経年推移の解析と油症認定患者中のダイオキシン濃度分布の解明を目指した。また、平成 18 年度は漢方薬等による治療研究、平成 19 年度はコレスチラミンによる治療研究、平成 22 年度はクロレラによるダイ

オキシン類排泄の効果判定のため血液中ダイオキシン類濃度の測定も対象に加え、油症治療のための基礎資料作成を行っている。

本年度は、平成 24 年度油症一斉検診を受診した未認定者と検査対象の認定患者の血液中ダイオキシン類濃度を測定し、油症診定会議の判定資料の作成及び油症認定患者の血液中ダイオキシン類濃度の解析を行った。また、平成 13 年度から 24 年度までの 12 年間に測定した 752 名の油症認定患者の血液中ダイオキシン類濃度を、対照群 (福岡県内の 60 歳以上の 127 名の一般人、平成 16 年度に採取) と比較し、油症認定患者の血液中ダイオキシン類濃度の特徴を性別、年齢群別に解析した。

B. 研究方法

1. ダイオキシン類分析法及び信頼性確保

血液中ダイオキシン類の測定は、平成 13 年度 (2001 年) に開発した超高感度分析法で行った。油症一斉検診に対応できる分析体制を構築するため、抽出、精製及び検出測定の分析操作全般にわたって最新の機器と技術を導入し、様々な改善を行っている。一方、試料の少量化、検査の高感度化に伴って、分析結果の信頼性を確保するため分析試料 22 件につき操作ブランク試験 1 件、内部精度管理としてコントロール血清 1 件の分析を行い、分析データの信頼性を確保した。また、平成 19 年以降は国内分析機関に同一試料を配布し、クロスチェックを実施し信頼性の確保に努めている。

2. 血液中ダイオキシン類検査試料

平成 24 年度は、油症一斉検診受診者のうち未認定者 249 名と油症認定患者のうち初回及び過去 3 年以内に測定歴の無い

認定患者で血液中ダイオキシン類検査の希望者 139 名から血液を採取した。平成 24 年度に初めて血液中ダイオキシン類検査を実施した油症認定患者は 49 名であった。

血液はヘパリン入り真空採血管を用いて採血し、検査まで 4℃以下で冷蔵保存した。平成 25 年度 (2013 年) 調査 (383 名) については現在、分析中である。

3. 油症認定患者血液中ダイオキシン類濃度の解析

平成 13 年度から 24 年度までの 12 年間に、血液中ダイオキシン類濃度を分析した油症認定患者の検体総数は 2,134 名分であるが、複数回受診した油症認定患者が存在するため、実数は 752 名であった。これら血液中ダイオキシン類濃度を測定した油症認定患者の血液中ダイオキシン類濃度を性別、年齢群別に集計し解析した。患者の年齢は平成 24 年末時点での年齢を用い分類した。血液中ダイオキシン類濃度は、経年変化を解析したところ短期間ではほとんど変化しなかったため、1 度しか分析していない場合はその濃度を、複数回測定している場合は最後に測定した濃度 (最新の濃度) を、その認定患者の血液中ダイオキシン濃度として解析した。

(倫理面への配慮)

血液中ダイオキシン類の測定は、本人の同意が得られた者のみを対象とした。研究成果の発表に際しては統計的に処理された結果のみを使い、個人を特定できるような情報は存在しない。また、本研究は「福岡県保健環境研究所疫学研究倫理審査委員会要綱」に基づき、審査を受け承認されたものである (受付番号第 21-3 号(1)平成 22 年 5 月 10 日承認)。

C. 研究結果・考察

1. ダイオキシン類分析の信頼性確保

1-1. ブランク補正

平成 24 年度の油症ダイオキシン類検査では 19 ロットの分析を行い、その度ブランク試験を行った。ブランク試験結果と血液中のダイオキシン類測定暫定マニュアルの定量下限値と比較すると、2,3,7,8-TCDD、1,2,3,7,8-PeCDD、1,2,3,4,6,7,8-HpCDD、OCDD、2,3,7,8-TCDF、1,2,3,7,8-PeCDF、2,3,4,7,8-PeCDF、3,3',4,4'-TCB(#77)はブランク値が定量下限値の 40%以上となっており、分析ロットごとにブランク補正を行った。

1-2. コントロール血清の分析

各分析ロットに対してコントロール血清 (コンセーラ L) 5g(SC1~SC19)を分析した。表 1 にコントロール血清のダイオキシン類実測値を示した。2,3,7,8-TCDD、1,2,3,4,7,8-HxCDD、1,2,3,4,6,7,8-HpCDD 等では CV 値が比較的大きいが、その他の異性体濃度の CV 値は 10%程度と良好な結果であった。油症診断基準に採用されている 2,3,4,7,8-PeCDF の CV 値も 9.7%で、今年度も血液中ダイオキシン類濃度の各分析ロット間の分析精度のばらつきは小さく抑えることができている。

2. 平成 24 年度油症一斉検診受診者の血液中ダイオキシン濃度分析

表 2 に平成 24 年度の油症一斉検診の油症認定患者及び未認定者の血液中ダイオキシン類濃度の分析結果及び 16 年度に福岡県で実施した一般住民の血液中ダイオキシン類濃度を示した。平成 19 年度以降、油症検診受診者のうち初回及び過去 3 年以内に測定歴の無い認定患者の血液中ダ

イオキシシン類濃度を測定している。平成 24 年度の油症認定患者の血液中ダイオキシシン類測定対象者は 139 名であり、49 名が新たに検診を受診した。また、未認定者は 249 名と過去最多であった。油症事件に関する報道の影響で検診に対する関心も高まっているものと思われる。平成 24 年 12 月、油症認定基準に同居家族条項が追加され、今後も検診受信者の増加が予想される。油症認定患者、未認定者の血液中ダイオキシシン類濃度の平均である総 2,3,7,8-TCDD 毒性等価量 (TEQ) (WHO2005) はそれぞれ 68、30pg TEQ/g lipid であった。対照群の一般住民 127 名の Total TEQ (WHO2005) は 37 pg TEQ/g lipid であり、平成 24 年度の受診認定患者の血液中ダイオキシシン類濃度は一般住民より約 1.8 倍高く、未認定者はほぼ同等であった。血液中ダイオキシシン類化合物の種類別の構成を比較すると受診認定患者は一般住民と比べて、PCDF 類の濃度が高い。同属体別では 2,3,4,7,8-PeCDF、1,2,3,4,7,8-HxCDF、1,2,3,6,7,8-HxCDF の 3 つの PCDF 同属体が特に高く、油症認定患者に特徴的な同属体パターンを示している。また、未認定者の中に 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度が 50pg/g lipid を超える受診者が 8 名存在した。

3. 油症一斉検診受診者の血液中ダイオキシシン類濃度の解析

平成 13 年度から 24 年度までの 12 年間に血液中ダイオキシシン類濃度を分析した油症認定患者 752 名の平成 24 年末現在の平均年齢は 68.4 歳 (34-100 歳) で、内訳は男性 364 名、女性 388 名であり、これは平成 24 年度末現在全認定患者 (2,184 名) の約 34.4% に相当する。

表 3 に油症認定患者 752 名及び平成 16 年度に福岡県で実施した一般住民の男女

別血液中ダイオキシシン類濃度を示した。油症認定患者 (男性、女性) の平均 Total TEQ (WHO2005) はそれぞれ 51、99pg-TEQ/g lipid であった。対照群の一般住民 (男性、女性) の総 TEQ (WHO2005) はそれぞれ 34、36 pg TEQ/g lipid であり、油症認定患者の総 TEQ (WHO2005) は一般住民より男性で約 1.5 倍高く、女性では約 2.8 倍高かった。また、油症認定患者の男女間で比較すると女性は男性の 2 倍以上高濃度であった。血液中ダイオキシシン類化合物の種類別に見ると、一般住民と比べ油症認定患者の血液中濃度が 2 倍以上高い化合物は、2,3,4,7,8-PeCDF、1,2,3,4,7,8-HxCDF、1,2,3,6,7,8-HxCDF、3,3',4,4',5,5'-HxCB (#169) の 4 化合物であった。この内、一般住民と比較して最も濃度が高い血液中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度は油症認定基準に採用されている。図 1 に血液中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度の濃度分布を示した。血液中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度の分布は 2.7~1,792pg/g lipid と広範囲であるが約 50% の認定患者は 50pg/g lipid 以下であった。

油症患者の血液中濃度が高かった 4 化合物 (2,3,4,7,8-PeCDF、1,2,3,4,7,8-HxCDF、1,2,3,6,7,8-HxCDF、3,3',4,4',5,5'-HxCB (#169)) の男女間の血液中濃度を比較すると、女性は男性のそれぞれ 3.0、3.8、2.4 及び 1.2 倍高い濃度であった。一方、一般住民では男女間の血液中ダイオキシシン類濃度の差は小さく、油症認定患者でも一般住民との濃度差の小さい化合物では男女間の濃度差も小さかった。従って、油症認定患者の血液中特徴的に高濃度の 4 化合物は油症認定患者の男性より女性の血液中濃度が高い傾向にあることが分かった。

油症認定患者の血液中濃度が高かった 2,3,4,7,8-PeCDF、1,2,3,4,7,8-HxCDF、

1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF、3, 3', 4, 4', 5, 5'-HxCB (#169) の 4 化合物について、表 4 に男女別各年齢群の血液中濃度を示した。油症認定患者の年齢は 34 歳から 100 歳であったこと、40 歳未満の認定患者は男女合わせて 4 名と少数であったため、年齢区分は 34～49 歳、50～59 歳、60～69 歳、70～79 歳、80～89 歳、90 歳以上の 6 区分とした。4 化合物はいずれも 34～49 歳の血液中濃度の平均値は一般人とほぼ同程度であるが、50 歳以上の年齢群の血液中濃度の平均値は年齢群が高いほど濃度も高い値を示している。油症事件の発生した昭和 43 年(1968 年)に生まれた子供は平成 24 年(2012 年)末で 44 歳であり、50 歳以上の油症認定患者は事件発生時に汚染食用油を比較的多く摂取したと推定される。4 化合物とも男女別では女性の方が各年齢群とも血液中濃度の平均値、中央値及び最大値が高い。しかし、49 歳以下では男女間の濃度差は比較的小さく、50 歳以上の年齢群で血液中濃度が高くなると共に男女間の濃度差が大きく広がる傾向にあった。従って、油症認定患者の血液中に特徴的に高濃度に含まれるダイオキシン類は年齢が高くなるほど濃度が高くなり、男女間の濃度差も大きくなる傾向にあることが分かった。

油症認定患者の血液中ダイオキシン類の測定は平成 13 年以降であり、油症事件の発生から 32 年以上経過していた。事件発生時のダイオキシン類摂取量とその後の血液中ダイオキシン類濃度の推移が不明であるため、男女間の濃度差が大きい原因は不明である。汚染食用油の摂取状況や食品から人体への汚染物質の移行、さらに、人体内でのダイオキシン類の代謝や排泄に関し今後解析する必要がある。

D. 結論

血液 5 g からダイオキシン類を迅速かつ正確に測定できる分析方法を確立し、さらに、分析データの信頼性を確保するためブランク試験、コントロール試験を実施し、分析法の改良を続けている。また、国内の分析機関とクロスチェックを実施し分析データの信頼性を確保した。その結果、平成 16 年度の血液中ダイオキシン濃度を加えた改訂油症診断基準による未認定者の診断にも対応し、平成 16 年度から 24 年度に新たに 140 名の患者が認定されている。また、多数の信頼性の高い油症認定患者の血液中ダイオキシン濃度のデータベースを構築することができ、臨床症状、半減期や遺伝子型との関係の解析に利用されている。

本分析法を用いて、平成 13 年度から 24 年度までの 12 年間に血液中ダイオキシン類濃度を分析した油症認定患者は 752 名に達した。この 752 名の油症認定患者の血液中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度は 2.7～1, 792pg/g lipid と広範囲であるが約 50% の患者は 50pg/g lipid 以下であった。油症認定患者の血液中ダイオキシン類濃度を性別、年齢群別に集計・解析した。一般住民と比べ油症認定患者の血液中濃度が 2 倍以上高い化合物は、2, 3, 4, 7, 8-PeCDF、1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDF、1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF、3, 3', 4, 4', 5, 5'-HxCB(#169) の 4 化合物であった。この 4 化合物は男女とも年齢が高くなるほど血液中濃度が高い傾向を示し、女性の方が男性より高い血液中濃度を示した。

今後、新たに油症認定患者の同居家族の認定が始まるため、油症認定患者の血液中ダイオキシン濃度の分布の推移を注意深く明らかにする必要がある。

E. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 梶原淳睦. 戸高 尊. 平川博仙. 堀 就英. 安武大輔. 宮脇 崇. 飛石和大. 高尾佳子. 平田輝昭. 内 博史. 古江増隆. 血液中ダイオキシン、PCB 濃度測定のカロスチェック. 福岡医学雑誌. 104(4). 104-109. 2013.
- 2) Todaka T. Uchi H. Hirakawa H. Kajiwara J. Furue M. Development of a newly large-volume injection system for dioxin determinations in blood of Yusho patients. Fukuoka Igaku Zasshi. 104(4). 110-117. 2013.
- 3) Todaka T. Uchi H. Hirakawa H. Takao Y. Kajiwara J. Furue M. The changes in dioxin concentration in blood of Yusho patients from 2003 to 2010. Fukuoka Igaku Zasshi. Apr. 104(4). 118-127. 2013.
- 4) Tobiishi K, Suzuki S, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Kajiwara J, Hirata T, Iida T, Uchi H, Furue M. Improvement of measurement method for hydroxylated polychlorinated biphenyls (OH-PCBs) in blood samples using LC/MS/MS. Fukuoka Igaku Zasshi. 104(4). 128-135. 2013.
- 5) Tobiishi K, Suzuki S, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Kajiwara J, Hirata T, Iida T, Uchi H, Furue M. Concentration of hydroxylated polychlorinated biphenyls (OH-PCBs) in the blood of Yusho patients in 2010. Fukuoka Igaku Zasshi. 104(4). 136-142. 2013.

- 6) 堀 就英. 山本貴光. 石黒靖尚. 飯田隆雄. 梶原淳睦. 平田輝昭. 内 博史. 古江増隆. 血液中PCB異性体分離分析におけるアルカリ分解温度の検討. 福岡医学雑誌. 104(4). 152-160. 2013.

2. 学会発表

- 1) Kajiwara J, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Yasutake D, Miyawaki T, Tobiishi K, Takao Y, Hirata T, Uchi H, Kishi R, Furue M Inter-laboratory cross-check study of dioxins and PCBs in human blood samples. 33th International Symposium Halogenated Persistent Organic Pollutants, Daegu, Korea, (2013, August).
- 2) Tobiishi K, Suzuki S, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, kajiwara J, Hirata T, Sasaki S, Miyashita C, Ikeno T, Ito S, Araki A, Kishi R, Uchi H, Furue M Concentration of hydroxylated polychlorinated biphenyls (OH-PCBs) in the blood of pregnant women in Japan. 33th International Symposium Halogenated Persistent Organic Pollutants, Daegu, Korea, (2013, August).

- 3) 梶原淳睦、戸高尊、平川博仙、堀就英、宮脇崇、飛石和大、高尾佳子、平田輝昭、岸玲子、古江増隆 血液中ダイオキシン濃度のカロスチェック、第 22 回環境化学討論会（府中市）、2013 年 7 月 31-8 月 2 日。

H. 知的所有権取得

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

表4 油症認定患者の性別、年代別血液中2,3,4,7,8-PeCDF、1,2,3,4,7,8-HxCDF、1,2,3,6,7,8-HxCDF、3,3',4,4',5,5'-HxCB(#169)濃度の分布

2,3,4,7,8-PeCDF

	全体 (n=752)						男性 (n=364)						女性 (n=388)					
	人数	Mean	Med	SD	Min	Max	人数	Mean	Med	SD	Min	Max	人数	Mean	Med	SD	Min	Max
34～49歳	91	15	10	15.9	2.7	108	55	13	9	12.4	2.7	85	36	19	12	19.6	3.7	108
50歳代	145	56	29	86.0	3.4	708	71	30	24	36.0	3.4	283	74	81	42	109.8	6.1	708
60歳代	136	108	49	182.6	3.5	1494	69	47	31	48.5	3.5	251	67	172	94	240.3	9.7	1494
70歳代	177	207	122	227.8	6.5	1792	74	117	65	139.5	6.5	673	103	271	226	256.1	13	1792
80歳代	164	191	80	246.3	4.0	1260	79	96	47	113.4	4.0	522	85	279	174	299.0	9	1260
90歳以上	39	218	103	255.0	18.8	1047	16	104	69	85.2	18.8	287	23	296	187	302.6	27.7	1047
全体	752	134	48	203.4	2.7	1792	364	66	29	96.0	2.7	673	388	198	92	251.4	3.7	1792

(pg/g lipid)

1,2,3,4,7,8-HxCDF

	全体 (n=752)						男性 (n=364)						女性 (n=388)					
	人数	Mean	Med	SD	Min	Max	人数	Mean	Med	SD	Min	Max	人数	Mean	Med	SD	Min	Max
34～49歳	91	3.7	2.5	4.1	1.0	25	55	2.9	2.3	3.3	1.0	20	36	4.9	3.4	4.8	1.0	25
50歳代	145	12	5.4	19.6	1.0	144	71	6.6	3.7	11.6	1.0	93	74	17	9.2	24.1	1.0	144
60歳代	136	25	7.3	53.8	1.0	488	69	10	4.7	15.1	1.0	87	67	40	17	72.5	1.0	488
70歳代	177	50	20	80.9	1.0	600	74	20	10	25.2	1.0	130	103	71	36	98.7	2.5	600
80歳代	164	48	13	73.1	1.0	414	79	21	8	32.3	1.0	187	85	73	35	90.0	1.0	414
90歳以上	39	57	23	79.1	2.3	338	16	23	16	22.5	2.3	73	23	80	30	95.3	2.4	338
全体	752	32	9.0	62.9	1.0	600	364	13	5.3	22.3	1.0	187	388	50	17	80.9	1.0	600

(pg/g lipid)

1,2,3,6,7,8-HxCDF

	全体 (n=752)						男性 (n=364)						女性 (n=388)					
	人数	Mean	Med	SD	Min	Max	人数	Mean	Med	SD	Min	Max	人数	Mean	Med	SD	Min	Max
34～49歳	91	3.5	3.1	2.6	1.0	15	55	3.1	2.9	2.3	1.0	15	36	4.2	3.5	2.9	1.0	13
50歳代	145	7.3	4.9	7.7	1.0	55	71	5.7	4.2	6.1	1.0	48	74	8.8	6.4	8.8	1.0	55
60歳代	136	12	6.4	20.1	1.0	199	69	7.3	5.5	6.9	1.0	39	67	18	10	26.9	3.0	199
70歳代	177	21	13	25.3	1.0	202	74	11	8.1	9.6	1.0	48	103	27	16	30.6	2.7	202
80歳代	164	20	10	24.3	1.0	141	79	12	7.3	12.5	1.0	77	85	27	14	29.8	2.3	141
90歳以上	39	22	14	22.1	2.8	99	16	12	12.2	8	2.8	26	23	29	18	26.0	3.0	99
全体	752	14	7.0	20.8	1.0	202	364	8.3	5.2	9.1	1.0	77	388	20	10	26.3	1.0	202

(pg/g lipid)

3,3',4,4',5,5'-HxCB(#169)

	全体 (n=752)						男性 (n=364)						女性 (n=388)					
	人数	Mean	Med	SD	Min	Max	人数	Mean	Med	SD	Min	Max	人数	Mean	Med	SD	Min	Max
34～49歳	91	49	40	26.7	10	137	55	52	45	30.1	10	137	36	44	38	20.0	13	95
50歳代	145	124	95	97.2	21	713	71	128	104	78.5	29	443	74	121	92	112.7	21	713
60歳代	136	170	140	125.6	25	839	69	164	140	122.5	25	839	67	176	140	129.4	35	636
70歳代	177	251	224	160.1	36	1149	74	226	200	122.7	36	578	103	268	239	180.9	42	1149
80歳代	164	206	172	149.1	33	1281	79	188	162	116.3	36	635	85	224	200	173.0	33	1281
90歳以上	39	251	218	163.8	50	768	16	204	215	85.3	93	352	23	283	257	196.7	50	768
全体	752	178	138	145.7	10	1281	364	160	133	116.2	10	839	388	195	147	167.1	13	1281

(pg/g lipid)

分担研究報告書

油症患者血液中 PCB 等追跡調査における分析法の改良およびその評価に関する研究

研究分担者	平田輝昭	福岡県保健環境研究所	所長
研究協力者	梶原淳睦	福岡県保健環境研究所	生活化学課 課長
	平川博仙	福岡県保健環境研究所	生活化学課 専門研究員
	堀 就英	福岡県保健環境研究所	生活化学課 専門研究員
	小木曾俊孝	福岡県保健環境研究所	生活化学課 技師
	飛石和大	福岡県保健環境研究所	計測技術課 専門研究員
	宮脇 崇	福岡県保健環境研究所	計測技術課 主任技師
	戸高 尊	九州大学医学部	学術研究員
	飯田隆雄	(財)北九州生活科学センター	理事

研究要旨 油症認定患者の血液中水酸化 PCB (OH-PCB) 濃度を測定するため血液中ダイオキシン及び PCB 類一斉分析法を再検討し、OH-PCB 類を同時に測定できる分析法を開発した。本分析法を用い平成 22 年度油症一斉検診の油症認定患者 (総数 230 名) の一部(183 名)の血液中 OH-PCB 濃度を測定した結果、油症認定患者の血液中総 OH-PCB 濃度は一般人の 3.4~19 倍であることが明らかになった。油症認定患者の血液中 OH-PCB とダイオキシン、PCB 類濃度との関連を解析したところ、OH-PCB と PCB 濃度には正の関係が認められたが、OH-PCB と PCDD/DF の濃度には有意な関係は認められなかった。

A. 研究目的

「血中 PCB 濃度及び性状の異常」は油症診断基準の所見のひとつである。「血中 PCB 濃度」は一般人でも高い場合があるため「血中 PCB の性状」の異常が油症診断に採用されている。「血中 PCB の性状」とは、PCB のパックドカラムガスクロマトグラムピークパターン (GC パターン) のことであり、その異常とは油症認定患者の PCB GC パターンが一般人とは異なる特有の GC パターンを示すことを指している。具体的には油症認定患者では血液中 PCB GC パターンの PCB#118 を主成分とするピーク 1 が相対的に低く、PCB#156 を主成分とするピーク 5 が相対的に高いことに基づいてお

り、最も濃度の高い PCB#153 を主成分とするピーク 2 を基準として、これに対する比を取ることで、油症認定患者と一般人の違いを明確にすることができる。

生体内に取り込まれた PCB 類は、チトクローム P450 等の酵素により OH-PCB に代謝され排泄されると考えられており、PCB#118 が相対的に低い原因は、油症認定患者は体内のダイオキシン、PCB 濃度が高いため代謝酵素が誘導されていると推察されている。一方、一部の OH-PCB 異性体は甲状腺ホルモンと類似した構造を持つため、レセプターと結合し生体内に残留することが報告され、PCB よりも強い内分泌かく乱作用があるのではないかと懸念さ

れている。

本研究では血液中ダイオキシン、PCB 及び OH-PCB 類一斉分析法を用いて油症認定患者の血液中 OH-PCB 濃度を測定し、OH-PCB の生体影響解明の基礎資料を得ること、OH-PCB とダイオキシン、PCB 類濃度との関連を解析することを目的とした。

B. 研究方法

図 1 に使用した血液中ダイオキシン、PCB 及び OH-PCB 一斉分析法のフローを示した。OH-PCB は 500 種以上の異性体が存在するが、生体内で主に検出される 5 異性体 (4-OH-CB107、4-OH-CB146、3-OH-CB153、4-OH-CB172、4-OH-CB187) を測定対象とした。表 1 に使用した OH-PCB 標準物質、内部標準を示した。また、表 2 に LC/MS/MS の測定条件 (装置)、表 3 に LC/MS/MS の測定条件 (Mass) を示した。

分析対象は平成 22 年度油症一斉検診のダイオキシン類測定対象の油症認定患者 230 名の中から任意に抜き出した 183 名である。

(倫理面への配慮)

研究結果の発表に際しては統計的に処理された結果のみを使い、個人を特定できるような情報は存在しない。また、本研究は「福岡県保健環境研究所疫学研究倫理審査委員会要綱」に基づき、審査を受け承認されたものである (受付番号第 21-3 号 (1) 平成 22 年 5 月 10 日承認)。

C. 研究結果・考察

平成 22 年度油症一斉検診の油症認定患者の一部 (183 名) の血液中 OH-PCB、PCB 及びダイオキシン類濃度を測定した結果を表 4 に示した。総 OH-PCB 濃度の平均値は 310pg/g (36-3,800pg/g) で最も濃度の高

い OH-PCB の異性体は 4-OH-CB187 であった。油症認定患者は PCB に汚染された食用油を摂取しているため血液中総 PCB 濃度の平均は約 2300pg/g (210-15000pg/g) と一般人の平均値より数倍高い。油症認定患者の血液中総 OH-PCB 濃度も、先行研究で報告されている一般人血液中総 OH-PCB 濃度 (16-92 pg/g) の 3.4-19 倍であった。油症認定患者の血液中 OH-PCB 濃度と PCB 濃度との相関を図 2 に示した。OH-PCB 濃度と PCB 濃度との間には正の相関がみられ、PCB 濃度が高いと代謝物の OH-PCB 濃度も高いことが分かった。代謝前の PCB と代謝後の OH-PCB である 4-OH-CB146 と HxCB (#146)、4-OH-CB187 と Hp-CB (#182/187) との関係を図 3 に示した。これら代謝前後の異性体の間にも正の相関が見られ、代謝前の PCB 濃度が高いと代謝後の OH-PCB 濃度も高いことが分かった。

油症検診では「血中 PCB の性状」の異常が油症診断基準に採用されており、油症認定患者は体内のダイオキシン、PCB 濃度が高いため代謝酵素が誘導されていると推察されている。油症認定患者の OH-PCB 濃度とダイオキシン類の PCDD/DF 濃度との関係を図 4 に示したが、両者には有意な相関は見られなかった。

今後、油症認定患者の血液中 OH-PCB 濃度と臨床症状との関連を解析が期待される。

D. 結論

少量の血液からダイオキシン、PCB、OH-PCB 類を同時に測定できる一斉分析法を開発し、平成 22 年度油症一斉検診の油症認定患者の一部 (180 名) の血液中 OH-PCB 濃度を測定した。その結果、油症認定患者の血液中総 OH-PCB 濃度は一般人の 3.4-19 倍であった。油症認定患者の血

液中 OH-PCB とダイオキシン、PCB 類濃度との関連を解析したところ、OH-PCB と PCB 濃度には正の関係が認められたが、OH-PCB と PCDD/DF の濃度には有意な関係は認められなかった。今後、油症認定患者の血液中 OH-PCB 濃度と臨床症状との関係を解析が期待される。

E. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Tobiishi K, Suzuki S, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Kajiwara J, Hirata T, Iida T, Uchi H, Furue M. Improvement of measurement method for hydroxylated polychlorinated biphenyls (OH-PCBs) in blood samples using LC/MS/MS. Fukuoka Igaku Zasshi. 104(4). 128-135. 2013.

2) Tobiishi K, Suzuki S, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Kajiwara J, Hirata T, Iida T, Uchi H, Furue M. Concentration of hydroxylated polychlorinated biphenyls (OH-PCBs) in the blood of Yusho patients in 2010. Fukuoka Igaku Zasshi. 104(4). 136-142. 2013.

2. 学会発表

1) Tobiishi K, Suzuki S, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, kajiwara J, Hirata T, Sasaki S, Miyashita C, Ikeno T, Ito S, Araki A, Kishi R, Uchi H, Furue M Concentration of hydroxylated polychlorinated

biphenyls (OH-PCBs) in the blood of pregnant women in Japan. 33TH INTERNATIONAL SYMPOSIUM HALOGENATED PERSISTENT ORGANIC POLLUTANTS, Daegu, Korea, (2013, August).

H. 知的所有権取得

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |

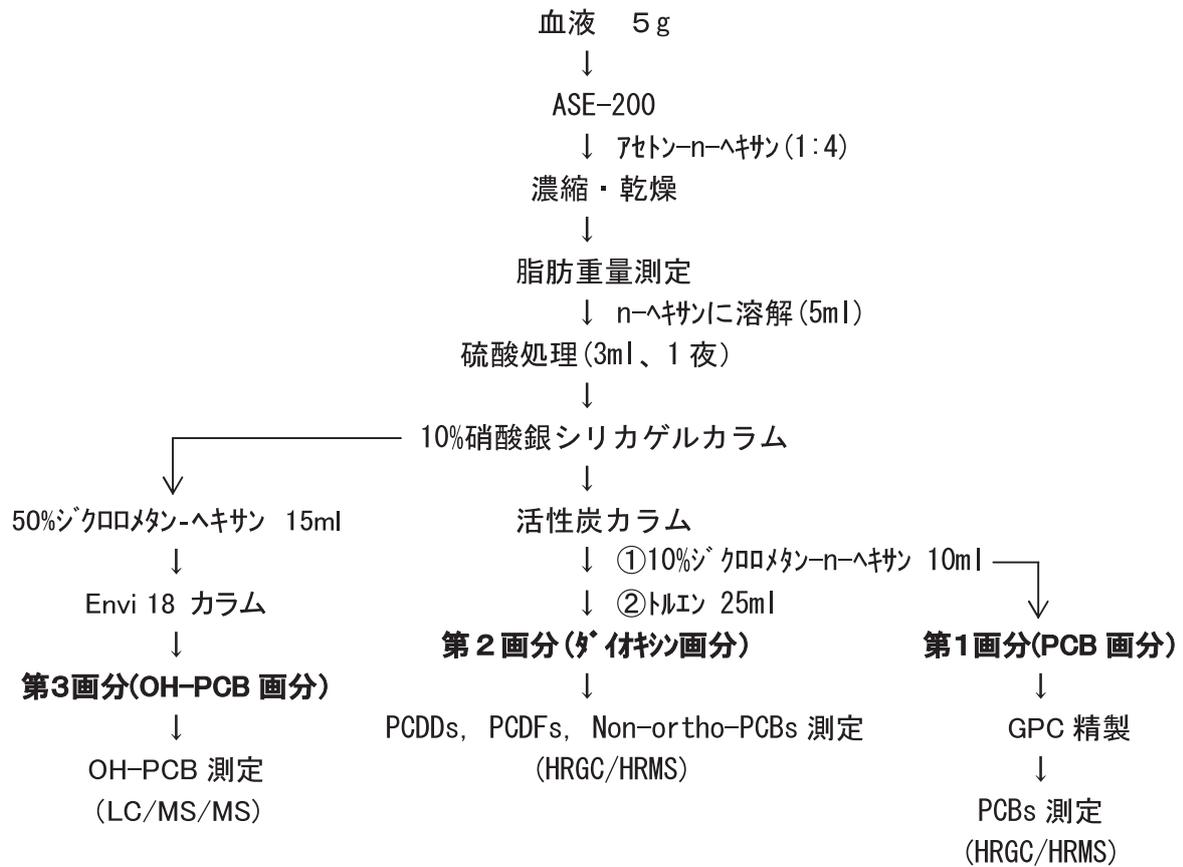


図 1. 血液中 PCDDs, PCDFs, PCBs 及び OH-PCB 一斉分析法

表 1. OH-PCB 標準物質及び内部標準物質

OH-PCBs standards		
Compounds	Abbreviation	
4-OH-2,3,3',4',5-PeCB	4-OH-CB107	4H107
3-OH-2,2',3',4,4',5-HxCB	3'-OH-CB138	3H138
4-OH-2,2',3,4',5,5'-HxCB	4-OH-CB146	4H146
4-OH-2,2',3,3',4',5,5'-HpCB	4'-OH-CB172	4H172
4-OH-2,2',3,4',5,5',6-HpCB	4-OH-CB187	4H187
OH-[¹³ C ₁₂]-PCBs for internal standards		
Compounds	Abbreviation	
4-OH-2,3,3',4',5-PeCB	4-OH-CB107	M4H107
4-OH-2',3,4',5,5'-PeCB	4'-OH-CB120	M4H120
3-OH-2,2',3',4,4',5-HxCB	3'-OH-CB138	M3H138
4-OH-2,2',3,4',5,5'-HxCB	4-OH-CB146	M4H146
4-OH-2',3,3',4',5,5'-HxCB	4-OH-CB159	M4H159
4-OH-2,2',3,3',4',5,5'-HpCB	4'-OH-CB172	M4H172
4-OH-2,2',3,4',5,5',6-HpCB	4-OH-CB187	M4H187

表 2 LC/MS/MS による OH-PCB 測定条件(装置)

Instrument	LC: UPLC (Waters) MS/MS: XEVO (Waters)
Column	L-column2 ODS 2.1x100mm, 2 μm
Flow Rate	0.2 mL/min.
Injection Volume	20 μL
Column Temperature	50 °C
Mobile Phase	2mM Ammonium acetate : Methanol = 60 : 40 → 5 : 95 linear gradient
Temperature; Source	120 °C
Desolvation	350 °C
Gas Flow; Cone	Nitrogen, 50 L/hr Nitrogen, 600 L/hr
Desolvation	
Voltage; Cone	40 V
Capillary	2.0kV
Collision	Argon, 10kV
Ionization	ESI-Negative

表 3 LC/MS/MS による OH-PCB 測定条件(Mass)

Compounds	Precursor ion → product ion m/z	
OH- PeCB	¹² C	340.87 → 34.97
	¹³ C	352.91 → 34.97
OH- HxCB	¹² C	374.83 → 34.97
	¹³ C	386.87 → 34.97
OH- HpCB	¹² C	408.79 → 34.97
	¹³ C	420.83 → 34.97

表 4 油症認定患者の血液中 OH-PCB、PCB 及びダイオキシン類濃度
(2010 年、n=183)

Congeners	Mean	Median	Min.	Max.	SD	CV
PeCB-OH 4-OH-CB107	67	49	ND	530	68.8	1.03
HxCB-OH 4-OH-CB146 + 3-OH-CB153	96	71	8.4	1,200	107	1.11
HpCB-OH 4-OH-CB187	120	77	ND	1,300	131	1.12
	4'-OH-CB172	29	20	ND	380	35.10
Total OH-PCB	310	230	36	3,800	340	1.09
Total Pe-CB	150	130	11	830	111	0.734
Total HxCB	1,000	820	80	6,300	785	0.774
Total HpCB	840	620	86	6,600	793	0.942
Total PCB	2,300	1,800	210	15,000	1,800	0.799
Total PCDD	2.4	2.0	0.49	7.5	1.32	0.558
Total PCDF	0.70	0.31	0.034	5.5	0.922	1.32
Total PCDD/DF	3.1	2.7	0.54	11	1.79	0.584
Total Co-PCB	1.0	0.90	0.13	4.8	0.686	0.663
Total dioxins	4.1	3.8	0.74	13	2.23	0.545

ND: not detected, SD: Standard deviation, CV: Coefficient Variation, (pg / g)

CB: chlorinated biphenyl, Pe: penta, He: hexa, Hp: hepta,

PCDD: polydichlorinated dibenzo-p-dioxin,

PCDF: polydichlorinated dibenzofuran, Co: coplanar

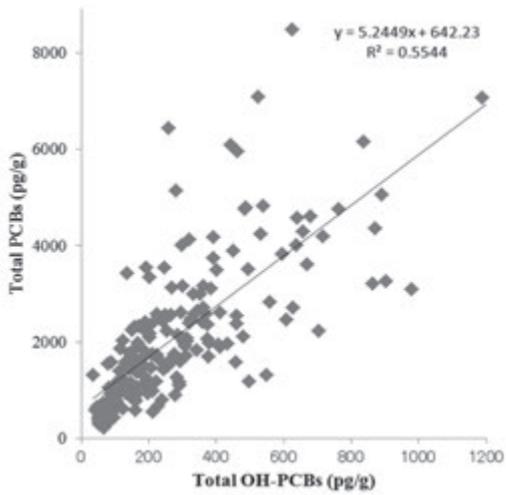


図 2 油症認定患者の血液中OH - PCBとPCB濃度の相関
(2010年、n=183)

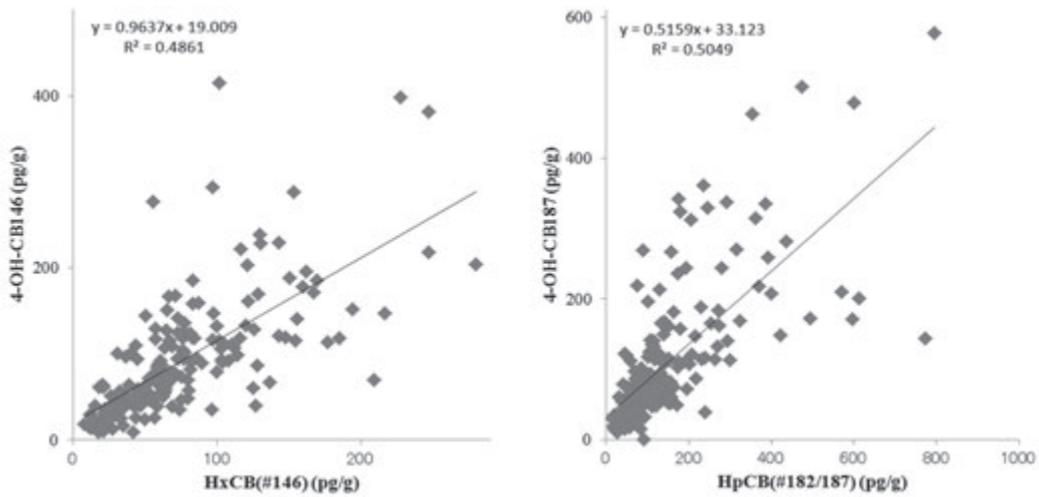


図 3 油症認定患者の血液中OH - PCBと関連するPCB異性体濃度の相関
(2010年、n=183)

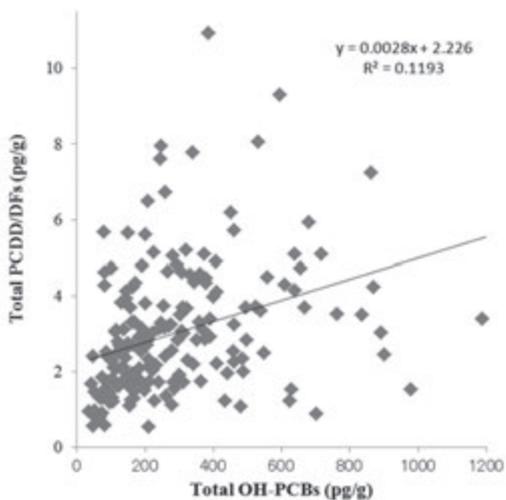


図 4 油症認定患者の血液中OH - PCBとPCDD/DF濃度の相関
(2010年、n=183)

分担研究報告書

カネミ油症患者のダイオキシン類の体内負荷量変化率と AhR の SNP の関係に関する研究

研究分担者 赤羽 学 奈良県立医科大学 健康政策医学講座 准教授
 研究協力者 松本 伸哉 奈良県立医科大学 健康政策医学講座 専修生
 今村 知明 奈良県立医科大学 健康政策医学講座 教授
 神奈川芳行 東京大学大学院医学系研究科社会医学専攻 客員研究員

研究要旨 平成 23 年度に油症患者を対象に AhR の SNP (一塩基多型) に関する調査が実施された。ダイオキシン類は AhR と結合し、チトクローム P450 などの解毒酵素を産生することが知られている。その SNP と半減期を確認した。T/T 型は人数が少なく、状況が確認できなかった。C/C 型と C/T 型間の比較では、C/T 型の患者の方が半減期が長いという結果であった。両型間での半減期の差が SNP によるものかは今後の検討が必要である。

A. 研究目的

これまで、平成 14 年度以降に油症検診の際にダイオキシン類濃度の計測をしている。我々は、測定されたダイオキシン類濃度データを用いて、ダイオキシン類の半減期に関する研究を行っており、平成 20 年度の研究では各患者の半減期が異なることを示した[1]。平成 21 年度の研究では半減期と症状の関係を明らかにし [2]、平成 23 年度の研究では即時的な影響と体内負荷量の変動を分離した[3]。

平成 23 年度に患者の芳香族炭化水素受容体 (Arylhydrocarbon Receptor, AhR) の SNP (一塩基多型) に関する調査が行われている。ダイオキシン類は、AhR に結合し、チトクローム P450 などの解毒酵素の産生することが知られている。

本研究では、ダイオキシン類の半減期と SNP の関係を確認することを目的とした。

B. 研究方法

B. 1. 対象患者

AhR の SNP 検査を行った患者のうち、2002 年～2010 年の間に 2 回以上ダイオキ

シン類濃度の測定を実施し、最初の測定から最後の測定までの間が 4 年以上の患者で、平均血中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度が 50 pg/g lipid 以上の患者、93 名を対象とした。表 1 に性別・年齢別の分布を示す。

B. 2. 分析手法

対象患者の症状から、濃度の変化率を導く方程式を想定する。

$$a_i = \alpha_0 + \alpha_1 x_{i1} + \dots + \alpha_n x_{in}$$

i : 患者番号

x_{ij} : 患者 i 症状 j に対する症状の強さ

α_j : 半減期を推定する係数

このとき、患者 i の半減期は次の式で与えられる。

$$HalfLife_i = -\frac{\ln(2)}{a_i}$$

平成 21 年度の研究と同様に、各患者の半減期逆数を用いて、各患者の血液脂質中の PeCDF 濃度の自然対数を推定する式を組み立てる。

$$\log_2 C_{it} = b_i - a_i t$$

t : 測定年度

そして、体重の変化が半減期へ影響を及ぼすのではなく、体重が濃度へ直接影響を及ぼすモデルを付加する。

$$C(t) = \frac{C_0}{Q_0^\gamma} \cdot Q(t)^\gamma \cdot e^{at}$$

これを対数化し、線形結合で表現できるとする。

$$\log_2 C_{it} = b_i + \log_2 \frac{C_{i0}}{Q_{i0}} + \gamma \cdot \log_2 Q_t - a_i t$$

これを対数化し、線形結合で表現できるとする。

半減期係数を求める係数と、各患者の濃度の半減期を未知数とする過剰な連立方程式を組み立てた。

$$\begin{bmatrix} \log_2 C_{11} \\ \vdots \\ \log_2 C_{1l} \\ \log_2 C_{21} \\ \vdots \\ \log_2 C_{ml} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & Q_{11} & 1 \cdot x_{11} & \dots & 1 \cdot x_{1n} & 1 \\ \vdots & \vdots & \vdots & & \vdots & \vdots \\ l & Q_{1l} & l \cdot x_{11} & \dots & l \cdot x_{1n} & 1 \\ 1 & Q_{21} & 1 \cdot x_{21} & \dots & 1 \cdot x_{2n} & 1 \\ \vdots & \vdots & \vdots & & \vdots & \vdots \\ l & Q_{ml} & l \cdot x_{m1} & \dots & l \cdot x_{mn} & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \alpha_0 \\ \gamma \\ \alpha_1 \\ \vdots \\ \alpha_n \\ b_1 \\ b_2 \\ \vdots \\ b_m \end{bmatrix}$$

統計ツールRのlm機能を用いて解くことにより、症状から半減期逆数を求める方程式を作成した。症状の項目のすべてに対して係数を求め、その統計値を比較し、もっともフィットしたと考えられる症状を確定する。順次、症状を増やしていくことで、半減期逆数を求める方程式を作成した。

C. 研究結果

C. 1. 血中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度を推定する式

表 2 に、2, 3, 4, 7, 8-PeCDF の血中濃度を推定する式の推定結果を示す。図 1 に、表 2 の中で濃度の変化率を推定する箇所だけを取りだした式を示す。この式に、C/T 型患者の項に「1」を代入すると、-0.007715 となり、C/T 型の患者の半減期が約 90 年で、C/T 型以外の患者は、C/T 型患者の項に「0」を代入すると、-0.016865 となり、半減期が 40 年で、C/T 型の患者で半減期が長いという結果であった。

C. 2. 血中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度を推定する式 (T/T 型以外)

T/T 型の患者の年齢分布が他と異なることから、T/T 型を対象外とし、C/C 型と C/T 型を対象とした。2, 3, 4, 7, 8-PeCDF の血中濃度を推定する式の推定結果を示す(表 3)。図 2 に、表 3 の中で濃度の変化率を推定する箇所だけを取りだした式を示す。この式に、C/T 型患者の項に「1」を代入すると、-0.007644 となり、この逆数で、C/T 型の患者は半減期が約 90 年であった。C/C 型の患者は、C/T 型患者の項に「0」を代入すると、-0.01705 となり、C/C 型の患者は、半減期が 40 年であった。C/T 型の患者で、半減期が長いという結果であった。

C. 2. 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 体内負荷量推定の係数 (T/T 型以外)

血中ダイオキシン類濃度は、測定時の種々の影響を受ける。体内の各異性体の総量(体内負荷量)の変化を推定すべきである。Deurenberg は、性・年齢・BMI から、体脂肪率を推定する式を提案した[4]。

$$BF\% = 1.20 \times BMI + 0.23 \times age - 10.8 \times sex - 5.4$$

age(years)

sex: male(0)/female(1)

この推定体脂肪率と体重を掛け合わせ、体脂肪量を推定することができる。さらに、血中脂質あたりのダイオキシン類濃度をかけることにより、体内負荷量を推定することができる。この推定体内負荷量を目的変数として、この変化の推定する式を推定した。

表 4 に、2, 3, 4, 7, 8-PeCDF の体内負荷量を推定する式の推定結果を示す。図 3 に、表 4 の中で濃度の変化率を推定する箇所だけを取りだした式を示す。半減期が最長となったのは、最近の粉瘤傾向(最小 1) かつ SNP(C/T 型) のときで、濃度の変化率は-0.013238 で、半減期は 52.3 年であった。半減期が最短となったのは最近の粉瘤傾向(最大 2) かつ SNP(C/C 型) のときであり、濃度の変化率は-0.03988 で、半減期は 17.4 年であった。

D. 考察

T/T 型の SNP では、CYP1A1 発現が増加することが知られている。しかし、表 2 で、C/T 型の SNP が式に採用されたが、T/T 型の SNP は式に採用されなかった。対象患者中の T/T 型は、他の型に比べて人数が少なく、特に女性では、極端に人数が少なかった。人数が少ないことや、年齢分布が異なることから、T/T 型の特徴が式に反映されなかったものと考えられる。

T/T 型を除いて分析を行っても(表 3) 表 2 に示したのと同様に C/T 型が採用された。つまり、C/C 型よりも C/T 型において半減期が長いという結果になった。我々は半減期の長さは、症状の違いと関係していると報告しているため[5]、C/C 型の患者の方が、症状が弱いという可能性もある。しかし、油症発症後 40 年が経過しており、逆の可能性もある。我々は、半減期が伸びている可能性を指摘しており[6]、症状が強く出ている患者が先に症状が弱くなる可能性もある。今後さらに対象人数を増加し、状況を合わせるにより適切な推定が可能であると考ええる。

E. 参考文献

- 1) 今村知明、小池創一、松本伸哉、神奈川芳行、赤羽学：油症の各患者の血中 PECDF 濃度の半減期のバリエーションに関する研究：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：平成 20 年度総括・分担研究報告書：2009 年 3 月
- 2) 油症患者の血中 2, 3, 4, 7, 8-PECDF の半減期と症状の関係に関する研究：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：平成 21 年度総括・分担研究報告書
- 3) カネミ油症患者の症状と 2, 3, 4, 7, 8-PECDF の半減期に関する研究：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：平成 23 年度総括・分担研究報告書
- 4) Deurenberg, P., Weststrate, J.A., Seidell, J.C.. 1991. Body mass index as a measure of body fatness: age- and sex-specific prediction formulas. *Br J Nutr* 65(2):105-114.
- 5) Matsumoto, S., Akahane, M., Kanagawa, Y., Kajiwara, J., Todaka, T., Yasukawa, F., Uchi, H., Masutaka, F., Imamura, T. (2013). Individuals' half-lives for 2, 3, 4, 7, 8-penta-chlorodibenzofuran (PeCDF) in blood: Correlation with clinical manifestations and laboratory results in subjects with Yusho. *Chemosphere*, 92(7), 772-662
- 6) Matsumoto, S., Akahane, M., Kanagawa, Y., Kajiwara, J., Uchi, H., Furue, M., Imamura, T. (2013). DISTRIBUTION OF 2, 3, 4, 7, 8-PENTACHLORODIBENZOFURAN (PeCDF) HALF-LIVES IN YUSHO PATIENTS. *Dioxin* 2013

表 1 対象患者人数

年齢	男性			女性		
	C/C	C/T	T/T	C/C	C/T	T/T
40-49				1	1	
50-59	1	1		4	4	1
60-69	9	7	2	10	13	1
70-79	8	4	6	9	7	1
80-89	1	1			1	

表 2 血中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度推定の係数

	係数	t value	p value
測定時血中脂質濃度	-0.426797	-8.029	1.83×10^{-14}
測定時体重	0.691457	3.867	0.000133
濃度変化率定数項	-0.016865	-5.914	8.48×10^{-9}
濃度変化率 C/T 患者	0.009150	2.185	0.029597

図 1 濃度変化率を推定する式

$$[\text{濃度の変化率}] = -0.016865 + 0.009150 \times [C/T \text{ 患者}]$$

表 3 血中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度推定の係数 (T/T 以外)

	係数	t value	p value
測定時血中脂質濃度	-0.429120	-7.507	8.16×10^{-13}
測定時体重	0.708608	3.690	0.00027
濃度変化率定数項	-0.017050	-5.151	4.91×10^{-7}
濃度変化率 C/T 患者	0.009406	2.120	0.034895

図 2 濃度変化率を推定する式

$$[\text{濃度の変化率}] = -0.017050 + 0.009406 \times [C/T \text{ 患者}]$$

表 4 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 体内負荷量推定の係数 (T/T 以外)

	係数	t value	P value
測定時血中脂質濃度	-0.476070	-8.414	2.09×10^{-15}
濃度変化率定数項	-0.004960	-0.563	0.57397
濃度変化率最近の粉瘤傾向	-0.017460	-2.754	0.00627
濃度変化率 SNP (C/T=1, C/C=0)	0.009182	2.039	0.04235

図3 濃度変化率を推定する式

$$\begin{aligned}
 & \text{[濃度の変化率]} \\
 & = -0.004960 - 0.017460 \times \text{[最近の粉瘤蛍光]} + 0.009182 \\
 & \times \text{[C/T患者]}
 \end{aligned}$$

分担研究報告書

油症患者における AhR 遺伝子多型に関する研究

研究分担者 赤羽 学 奈良県立医科大学 健康政策医学講座 准教授
 研究協力者 松本 伸哉 奈良県立医科大学 健康政策医学講座 専修生
 今村 知明 奈良県立医科大学 健康政策医学講座 教授
 神奈川芳行 東京大学大学院医学系研究科社会医学専攻 客員研究員
 古江 増隆 九州大学 大学院医学研究科皮膚科学分野 教授
 内 博史 油症ダイオキシン研究診療センター 副センター長

研究要旨 平成 23 年度に油症患者を対象に AhR の SNP (一塩基多型) に関する調査が実施された。ダイオキシン類は AhR と結合し、チトクローム P450 などの解毒酵素を産生することが知られている。本研究で SNPs と疾患の関係を調査したところ、T/T 型の女性の年齢分布が、男性や他の遺伝子型と異なっていた。さらに、T/T 型の女性では重篤な疾患の人数が少なかった。T/T 型の女性の年齢分布が異なるのは、既に死亡しているのではないかと推測された。

A. 研究目的

ダイオキシン類は、体内に入ると、細胞質にある芳香族炭化水素受容体 (Arylhydrocarbon Receptor, AhR) と結合し、様々な作用を引き起こす。その一つとして、活性化された AhR は転写調節因子として働き、薬物代謝酵素遺伝子の転写を促進する [1]。それにより、ホルモンなどの代謝に変化が生じ生理的機能が攪乱されると考えられている。遺伝子の塩基の一部が置換している遺伝子多型では、それぞれの反応が異なることが知られている。AhR 遺伝子のプロモーター領域における C⇒T の一塩基多型 (SNP : Single Nucleotide Polymorphism) の場合、T/T 型では CYP1A1 の発現が増加することが知られている [2]。

本研究では、油症患者における AhR 遺伝子の SNP を調査し、その特徴を明らかにするとともに、油症患者健康実態調査 (平成 20 年度実施) ¹ の「症状」との関係进行分析

することを目的とした。

B. 研究方法**B. 1. 対象患者**

油症患者のうち 220 名を対象とした。男性 118 名、女性 102 名であった。対象者の基本情報を表 1 に示す。

B. 2. 分析手法

AhR 遺伝子のプロモーター領域の SNP (C ⇒ T の変異) の調査結果を用いて分析した。性別、年齢階級別 (10 歳刻み) に SNP の頻度分析を実施した。

さらに、油症患者健康実態調査 (平成 20 年度実施) における、脳卒中、心筋梗塞、高血圧等の症状 [3] の有無と AhR 遺伝子の SNP の関係を分析した。

また、平成 23 年度に正常対照群の症状に関する調査をファックスを用いて実施しているが、調査方法によるバイアスが無いか検証するため、本年度は郵送方式による正常対照群の調査を実施した。

C. 研究結果**C. 1. SNPs ごとの年齢分布**

表 2 に、SNPs ・性別ごとの人数と年齢の最小・最大・平均の値を示す。C/C 型では男女ともに、64 歳であった。C/T 型では、

¹ 調査の詳細については「油症患者に係る健康実態調査結果の報告 (本文)」を参照のこと。

<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000005hks.html>

男性が 63 歳、女性が 67 歳であった。T/T 型では、男性が 69 歳に対して、女性が 60 歳に満たなかった。

図 1 に、男性の遺伝子型ごとの年齢分布を示す。図 2 に女性の遺伝子型ごとの年齢分布を示す。

C. 2. 65 歳～79 歳の年齢分布と血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度の分布

表 3 に、65 歳～79 歳の人数と最小・最大・平均年齢を示す。

表 4 に、65 歳～79 歳の患者の 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度の分布を示す。

C. 3. 重篤な疾患と遺伝子型による分布

表 5 に、年齢区分別、遺伝子型別の脳卒中患者の数を示す。

表 6 に、年齢区分別、遺伝子型別の脳梗塞患者の数を示す。

表 7 に、年齢区分別、遺伝子型別の心筋梗塞患者の数を示す。

表 8 に、年齢区分別、遺伝子型別の動脈硬化患者の数を示す。

表 9 に、年齢区分別、遺伝子型別の高血圧患者の数を示す。

表 10 に、年齢区分別、遺伝子型別の何らかのガン患者の数を示す。

D. 考察

本研究によって SNPs のうち、T/T 型の女性は、他の変異型と患者の年齢ごとの分布が異なることが明らかとなった。本研究では分布が異なる原因まで分析することは不可能であるが、注目すべき結果であるため、異なる分布が発生した要因に関して推測を試みる。

T/T 型の女性のみが元々少なかった、つまりカネミオイルの摂取時点で変異型の年齢分布が既に異なっていたということもありうるが、その可能性は油症発生時の患者数から考えても限りなく低い。よって、油症発生後の長い経過における「何らかの理由」により、T/T 型の高齢女性だけが他の変異型に比べて著明に減少したと考えるのが自然である。

60 代の女性の C/C 型は 12 人で、C/T 型は 15 人であるのに対して、T/T 型は、3 人

であったため、T/T 型は他の変異型に比べて 4 分の 1 から 5 分の 1 である。これに対し、男性の T/T 型は他の変異型のほぼ半分の人数であるため、女性の T/T 型が、油症発生後の経過において半分に減少している可能性が高い。このことから、油症特有に T/T 型の女性が減少（死亡）する「何らかの理由」が存在する可能性がある。

そこで本研究では、生存/死亡に関与する可能性が高い重篤な症状として、「脳卒中」「脳梗塞」「心筋梗塞」「動脈硬化」「高血圧」「何らかのガン」に着目した分析も行った。「脳卒中」「脳梗塞」「心筋梗塞」「動脈硬化」「高血圧」の人数は、T/T 型では少なかった。また、「何らかのガン」の患者では、T/T 型の患者はいなかった。以上のことから、T/T 型の女性患者では、「何らかのガン」で、すでに亡くなっている方が多いのではないだろうかと推測される。

E. 参考文献

- 1) Mimura J, Fujii-Kuriyama Y. Functional role of AhR in the expression of toxic effects by TCDD. *Biochim Biophys Acta*. 2003;1619(3):263-8.
- 2) Harper PA, Wong Jm, Lam MS, Okey AB. Polymorphisms in the human AH receptor. *Chem Biol Interact*. 2002;141(1-2):161-87.
- 3) 「油症患者に係る健康実態調査結果の報告」
<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r98520000005hks.htm>

表 1 対象患者人数

	分類	人数		
性別	女	102		
	男	118	男	女
SNPs	C/C	97	54	43
	C/T	91	46	45
	no template	2	1	1
	T/T	30	17	13

表 2 対象患者人数

SNPs	性別	人数	最小年齢	最大年齢	平均年齢
C/C	女	43	38	82	64.86
C/T	女	45	40	85	66.96
T/T	女	13	40	83	59.69
C/C	男	54	32	84	64.37
C/T	男	46	37	92	63.15
T/T	男	17	44	82	69.18

図 1 男性の遺伝子型ごとの年齢分布

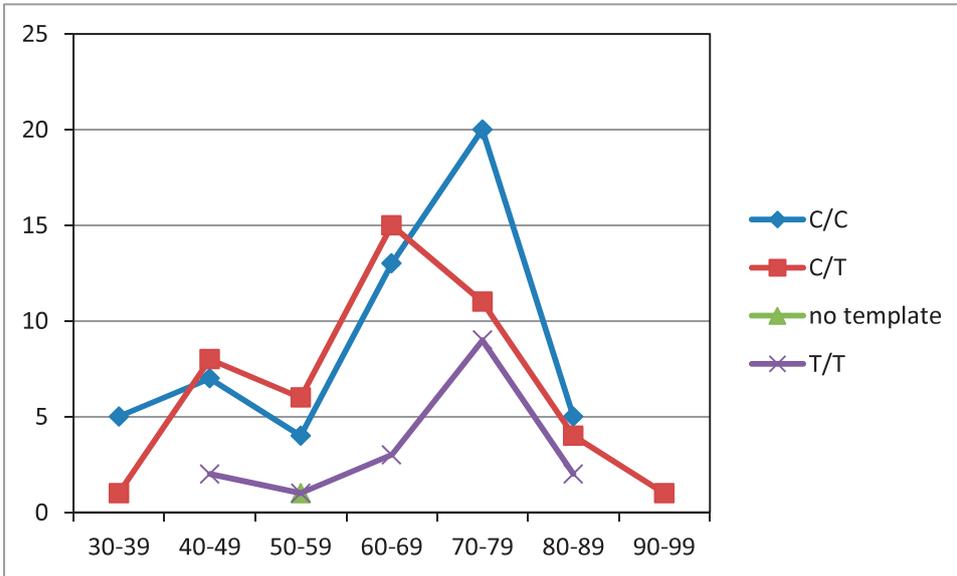


図 2 女性の遺伝子型ごとの年齢分布

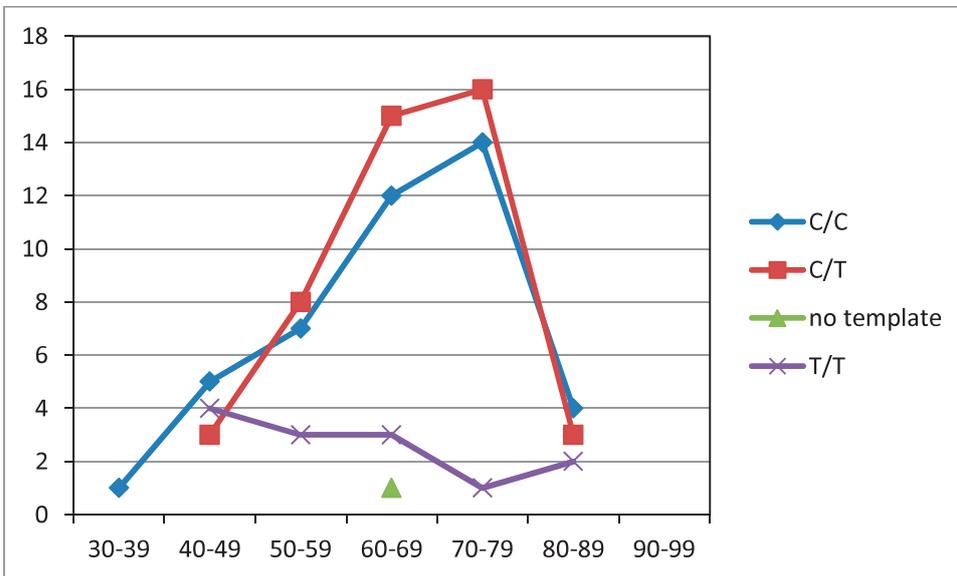


表 3 65 歳～79 歳の人数と最小・最大・平均年齢

SNPs	性別	人数	最小年齢	最大年齢	平均年齢	標準偏差
C/C	女	22	65	79	71.41	3.65
C/T	女	25	67	78	72.24	3.54
T/T	女	3	66	77	70.00	4.97
C/C	男	31	65	79	71.74	4.42
C/T	男	18	66	79	71.17	3.86
T/T	男	10	69	79	74.90	2.91

表 4 65 歳～79 歳の患者の 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度の分布

SNPs	性別	人数	最小濃度	最大濃度	平均濃度	標準偏差	中央値
C/C	女	22	20.05	792.38	262.74	199.32	215.65
C/T	女	25	14.85	872.13	259.88	219.51	209.41
T/T	女	3	42.41	417.29	245.74	154.69	277.53
C/C	男	31	3.96	510.62	99.11	118.92	57.49
C/T	男	18	7.02	673.25	125.81	173.11	60.05
T/T	男	10	37.89	276.72	140.78	90.68	78.06

表 5 年齢区分別、遺伝子型別の脳卒中患者の数

性別	SNPs	疾患なし				疾患あり		総計
		30-64	65-74	75-99	集計	75-99	集計	
女	C/C	17	17	9	43			43
	C/T	17	16	12	45			45
	no template		1		1			1
	T/T	8	2	3	13			13
男	C/C	18	20	15	53	1	1	54
	C/T	23	14	8	45	1	1	46
	no template	1			1			1
	T/T	5	3	9	17			17
総計		89	73	56	218	2	2	220

表 6 年齢区分別、遺伝子型別の脳梗塞患者の数

性別	SNPs	疾患なし				疾患あり				総計
		30-64	65-74	75-99	集計	30-64	65-74	75-99	集計	
女	C/C	17	16	9	42		1		1	43
	C/T	15	16	12	43	2			2	45
	no template		1		1					1
	T/T	8	2	3	13					13
男	C/C	18	18	14	50		2	2	4	54
	C/T	23	13	9	45		1		1	46
	no template	1			1					1
	T/T	4	3	9	16	1			1	17
総計		86	69	56	211	3	4	2	9	220

表 7 年齢区分別、遺伝子型別の心筋梗塞患者の数

性別	SNPs	疾患なし				疾患あり				総計
		30-64	65-74	75-99	集計	30-64	65-74	75-99	集計	
女	C/C	17	16	8	41		1	1	2	43
	C/T	17	16	12	45					45
	no template		1		1					1
	T/T	8	2	3	13					13
男	C/C	17	20	14	51	1		2	3	54
	C/T	23	14	9	46					46
	no template	1			1					1
	T/T	5	3	9	17					17
総計		88	72	55	215	1	1	3	5	220

表 8 年齢区分別、遺伝子型別の動脈硬化患者の数

性別	SNPs	疾患なし				疾患あり				総計
		30-64	65-74	75-99	集計	30-64	65-74	75-99	集計	
女	C/C	16	15	8	39	1	2	1	4	43
	C/T	17	16	11	44			1	1	45
	no template		1		1					1
	T/T	8	2	3	13					13
男	C/C	18	19	13	50		1	3	4	54
	C/T	23	14	9	46					46
	no template	1			1					1
	T/T	5	3	7	15			2	2	17
総計		88	70	51	209	1	3	7	11	220

表 9 年齢区分別、遺伝子型別の高血圧患者の数

性別	SNPs	疾患なし				疾患あり				総計
		30-64	65-74	75-99	集計	30-64	65-74	75-99	集計	
女	C/C	12	11	7	30	5	6	2	13	43
	C/T	14	8	7	29	3	8	5	16	45
	no template		1		1					1
	T/T	8	2	2	12			1	1	13
男	C/C	12	12	12	36	6	8	4	18	54
	C/T	20	8	4	32	3	6	5	14	46
	no template	1			1					1
	T/T	2	1	4	7	3	2	5	10	17
総計		69	43	36	148	20	30	22	72	220

表 1 0 年齢区分別、遺伝子型別の何らかのガン患者の数

	SNPs	ガンなし	何らかのガン	計
女	C/C	42	1	43
	C/T	39	6	45
	no template	1	0	1
	T/T	13	0	13
男	C/C	50	4	54
	C/T	45	1	46
	no template	1	0	1
	T/T	17	0	17
総計		208	12	220

分担研究報告書

大脳感覚認知機能の標準化解析法の開発

研究分担者 林 信太郎 九州大学大学院医学研究院神経内科 助教
 研究協力者 吉良 潤一 九州大学大学院医学研究院神経内科 教授
 大八木 保政 九州大学大学院医学研究院神経内科 准教授

研究要旨 目的: PCB, PCDF, dioxin による神経障害は感覚神経障害が主であり、末梢神経障害によるものと考えられている。油症患者では、末梢神経障害の客観的指標であるアキレス腱反射の低下を認める人数は経時的に減少する一方、自覚的感覚異常は増加しており、客観的感覚障害と自覚的感覚障害に乖離がある。この一因として大脳レベルの感覚認知機能の変化が考えられる。昨年度は、手触り(テクスチャー)弁別課題を用いて得られた脳磁界反応を記録することにより、大脳レベルの感覚認知機能に関わる脳活動を客観的に捉える研究を行ったが、今年度は、個人間の比較を可能にするため、解析方法の標準化を行った。**方法:** 対象は健常成人 10 名。テクスチャーを実験的に再現した刺激を用いて右母指を刺激し、テクスチャー弁別課題に伴う刺激誘発脳磁界を同定した。MNE 法による電流源推定を行い、MRI から抽出した脳表上に重畳した。ソフトウェア (FreeSurfer) を用いて、個々人の脳表を標準脳表に形態変換し、活動部位を比較した。共通する活動部位を関心領域とし、その時系列信号を詳細に解析した。**結果:** 刺激によって低周波 (5 Hz 以下) の脳磁界が誘発された。脳表の標準化を行い比較したところ、右大脳半球の二次体性感覚野(SII)に共通した活動部位を認めた。SII の活動は、刺激の弁別をしている時はしていない時に比べて増大していた。**結論:** 脳磁図による計測、MNE 法と FreeSurfer を用いた解析手法によって、健常者に共通するテクスチャー弁別に関わる脳領域を同定することができた。今回確立した解析手法は、油症患者と健常者の比較に有用であり、油症患者における異常感覚の病態解明への寄与が期待される。

A. 研究目的

PCB, PCDF, dioxin による神経障害は感覚神経障害が主であり、末梢神経障害によるものと考えられている。油症患者の神経診察において、末梢神経障害の客観的指標であるアキレス腱反射の低下を認める人数は発症時 34.8%、11 年後 34.6%、33 年後 17.4%と経時的に減少し、正常対照でのアキレス腱反射低下 14.6%に近くなっていた¹⁻⁵⁾。一方、自覚的感覚異常は発症時には 39.1%であったものが、11 年後には 46.2%、33 年後には 59.4%と増加している。即ち、客観的に評価される末梢神経障害は改善しているのに、自覚的感覚障

害は経時的に増悪するという乖離が認められている。この乖離の原因として、皮膚受容器の障害や大脳レベルの感覚認知機能の変化が考えられる。これまで、ダイオキシン中毒患者の感覚神経の電気生理学的評価には、末梢神経の電気刺激を用いた神経伝導検査が行われてきたが⁶⁻¹⁰⁾、この検査法では皮膚受容器の障害や大脳レベルの感覚認知機能の変化をとらえることができず、新たな検査方法の開発が必要である。そこで、一昨年より、触覚刺激と脳磁図を用いた、新たな評価方法の研究開発を行っている¹¹⁾。昨年度は、大脳レベルでの感覚認知機構の評価を行うため、脳磁

図を用いて手触り（テクスチャー）の感覚認知に関与する脳活動を同定する研究を行った。今年度は、より実用的な検査を確立するために、昨年度までに得られたデータの、標準化された解析方法の確立を試みた。

B. 研究方法

対象は健常成人 10 名。テクスチャーの弁別に関わる脳活動を検出するため、ピエゾ型非磁性触覚刺激装置（KGS 社製）にて、右母指を刺激し、306-ch 全頭型脳磁計（Elekta 社製、Neuromag）を用いて、脳活動を記録した。ピエゾ型非磁性触覚刺激装置は 2.4 mm の等間隔で配列され、先端が丸みを帯びたプラスチック製ピン（2×4 個）から構成されており、各ピンの直径は 1.3 mm で点字様に配置されている（図 1）。1500 ms の間に、各ピンを 15 回連続で突出・後退させて皮膚を圧迫し、テクスチャーを実験的に再現した。今回の実験では、二種類の実験刺激を用いた。一つ目は、ピンが規則的な時間間隔（100ms）で突出・後退する「規則的的刺激」で、これは滑らかな手触りを再現したものである。もう一つは、ピンが不規則な時間間隔（40ms～160ms）で突出・後退する「不規則的的刺激」であり、これは粗い手触りを再現したものである。2 種類の刺激をランダムに 100 回施行し、被験者には、「規則的」か「不規則的」かの弁別を行ってもらった。脳磁図は、サンプリング周波数 1 kHz、周波数帯域 0.1-330 Hz で記録し、各刺激につき 100 回加算平均し、誘発される脳誘発磁界を記録した。次に、脳 MRI 画像から、画像解析ソフトウェア（FreeSurfer）を用いて、各被験者の脳表を抽出し（図 2）、minimal norm estimation（MNE）法¹²⁾を用いて、脳表上の電流源を推定した。このようにして得られた、各個人の脳活動マップを、FreeSurfer を用いて標準脳の脳表上に変換し、被験者に共通する活動領域を同定し、関心領域とした（図 3）。最後に、この関心領域における脳活動の詳細な解析を行った。

（倫理面での配慮）

個人情報とは原則的に検証の対象としていないが、個人のプライバシーが侵害されぬよう配慮した。

C. 研究結果

刺激によって、テクスチャー認知に関連する考えられる低周波（5 Hz 以下）の誘発磁界を認めた。個人ごとに、この成分の電流源推定を行い、標準脳表上に変換して比較したところ、右大脳半球の二次体性感覚野（SII）に、被験者に共通した活動部位を認めた（図 3 右）。これに関心領域として、脳活動を解析したところ、能動的な規則性弁別に関連した振幅差を認め（図 4）、これが健常者に共通した、テクスチャー弁別に関与する脳活動であると考えられた。

D. 考察

解析手法の標準化により、健常者に共通した、テクスチャー弁別に関与する脳磁界活動を検出することが出来た。その発生源は、右大脳半球の二次体性感覚野（SII）に同定された。動物実験や、ヒトの機能的 MRI 研究によって、SII がテクスチャー弁別に関与することが報告されており¹³⁻¹⁴⁾、今回の結果の妥当性を示唆した。近年、「急性疾患の通常経過あるいは創傷の治癒に要する妥当な時間を超えて持続する痛み」である、所謂「慢性疼痛」において、大脳レベルの認知機構の関与を示唆する研究報告が相次いでいる。機能的 MRI を用いた研究では、機械的侵害刺激を加えた場合、慢性疼痛患者群においては visual analog scale（VAS）において健常者群よりも強い痛みが観察されたにもかかわらず、末梢からの痛みの主な中枢である視床の活動性は検出されず、一次体性感覚野（SI）、SII、帯状回、運動野、補足運動野の活動が出現する事が報告されている¹⁵⁾。即ち、慢性疼痛患者では、大脳レベルで疼痛認知機構が変化しており、これが、通常急性疼痛の治癒期間を超

えて持続する痛みの一因となっていることが示唆されている。冒頭で述べたように、油症患者では、異常感覚の一次的な原因と考えられる末梢神経障害は、客観的には経時的に改善しているものの、主観的な異常感覚の割合はむしろ増加している。この現象は、慢性疼痛と類似している点があり、油症患者においても、大脳レベルの感覚認知機構が変容した結果、末梢神経障害の程度からは説明のつかない主観的異常感覚を生じている可能性がある。従って、脳磁図を用いた大脳感覚認知機構の評価方法は、油症患者における主観的異常感覚のメカニズムを探る上で有用であると考えられる。また、今回確立した標準化解析手法は、油症患者と健常者の比較を容易にしており、油症患者における異常感覚の病態解明への寄与が期待される。今回は実験装置の制約から、ピン型の刺激装置を用いて、テクスチャーを模した刺激を構築したが、実際のテクスチャーとは異なるため、より自然な条件での刺激が望ましい。今後は、より自然なテクスチャー刺激を用いた、新たに刺激装置を開発し、より多面的に大脳感覚認知機能を評価することを計画している。

E. 結論

脳磁図による計測と、標準化解析手法によって、健常者に共通したテクスチャー弁別に関わる脳活動を同定することができた。今後、油症患者と比較検討することで、油症患者の異常感覚に関与する脳活動を、非侵襲的かつ客観的に評価できると期待される。

F. 文献

- 1) 黒岩ら：福岡医誌 60: 462-463, 1969
- 2) 岩下ら：福岡医誌 68: 139-144, 1977
- 3) 柴崎ら：福岡医誌 72: 230-234, 1981
- 4) 古谷ら：福岡医誌 96: 152-156, 2005
- 5) 重藤ら：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, 平成 19 年

度 総括・分担研究報告書, 2008

- 6) Michalek JE, et al: Neurotoxicology 22: 479-490, 2001
- 7) Thömke F, et al: Acta Neurol Scand 100: 1-5, 1999
- 8) Barbieri S, et al: Neuroepidemiology 7: 29-37, 1988
- 9) Chia LG, et al: J Neurol Neurosurg Psychiatry 48: 894-901, 1985
- 10) Murai Y, et al: Neurology 21: 1173-1176, 1971
- 11) 重藤ら：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「感覚認知機能の客観的評価法の開発」, 平成 23 年度 分担研究報告書, 2012
- 12) Hämläinen MS & Ilmoniemi RJ: Medical & biological engineering & computing 32: 35-42, 1994
- 13) Romo R, et al: Neuron 38: 649-57, 2003
- 14) Simões-Franklin C, et al: Hum Brain Mapp 32:1067-80, 2011
- 15) Ikemoto T, et al : Pain Research 18 : 137-144, 2003

G. 研究発表

なし

H. 知的所有権の取得状況

なし

図1. 刺激装置



図2. FreeSurferを用いた脳表抽出

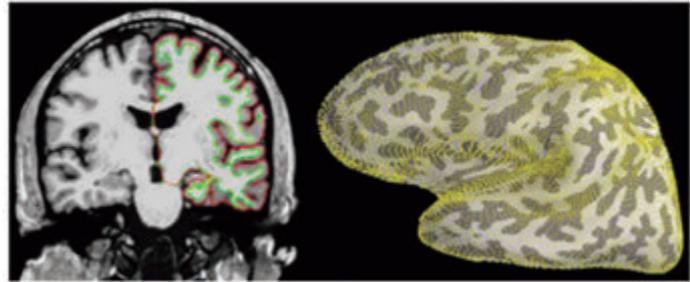


図3. FreeSurferを用いた脳表の標準化と関心領域の同定

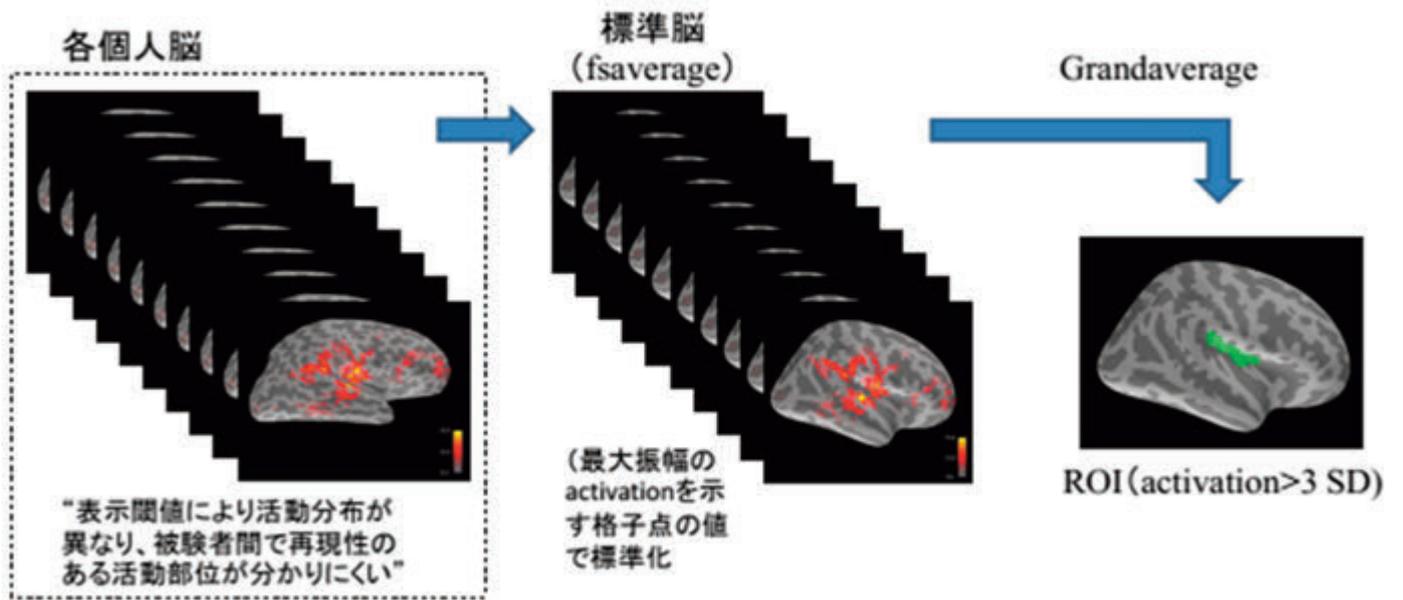
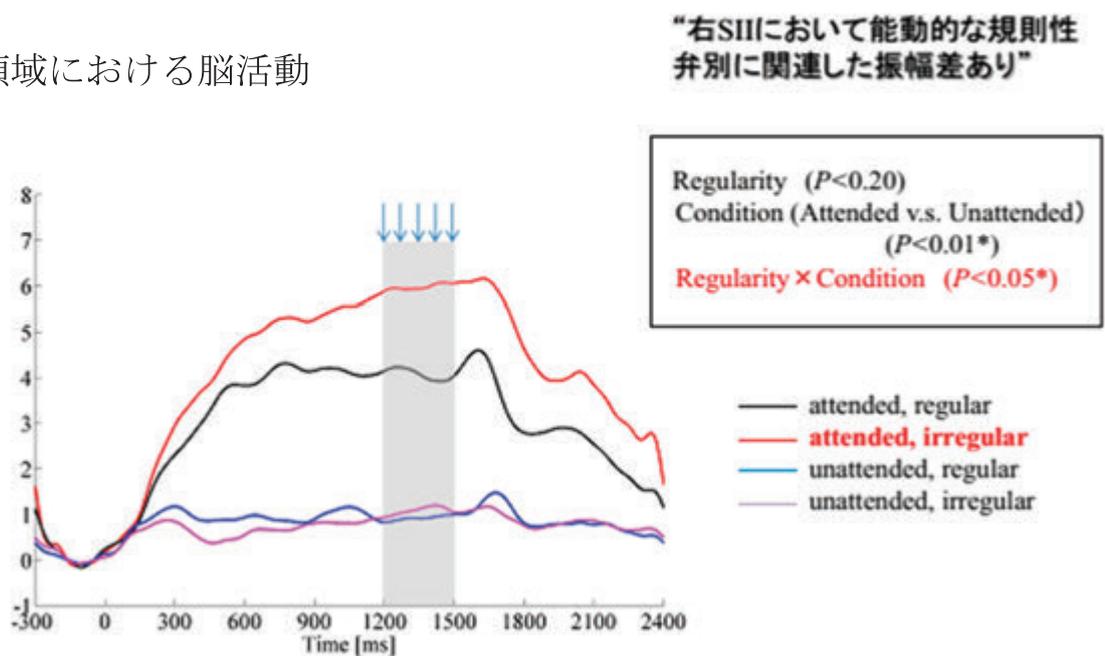


図4. 関心領域における脳活動



分担研究報告書

「クロレラ服用と血中ダイオキシン濃度との関連」の検証解析

研究分担者 徳永章二 九州大学病院メディカル・インフォメーションセンター 講師

研究要旨 カネミ油症患者がクロレラを服用すると血中ダイオキシン濃度が減少したという主張がなされた。本研究ではこの根拠となるデータを解析し、主張の妥当性を検証した。解析の結果、クロレラ服用後の血中ダイオキシン類濃度(脂質ベース)減少を示す明確な結果は得られなかった。一部のダイオキシン類では血中濃度が増加した可能性が示唆されるなど、解釈しがたい解析結果も得られた。

A. 研究目的

長山淳哉氏(福岡工業大学環境科学研究所、以下N氏と略す)によりカネミ油症患者に市販のクロレラ製品による介入研究が行われた。N氏はクロレラ投与により油症患者の血中ダイオキシン類濃度が低下したと主張している。本研究はN氏により提供された臨床試験の原データを解析し、クロレラ投与と血中ダイオキシンレベルとの関連を検証した。

**B. 研究方法
対象者と方法**

N氏の試験対象者は44名で、試験デザインはクロスオーバー・デザインであった。症例数の設定根拠は不明である。適格基準、除外基準は明確でない。22人ずつの2群に分け、片方には最初の8ヶ月間クロレラを投与し、次の8ヶ月間はクロレラを投与しなかった。残りの片方には最初の8ヶ月間クロレラを投与せず、次の8ヶ月間はクロレラを投与した。無作為な割付と推測されるが、層別化の有無や無作為化の方法など割付方法の詳細は不明である。

統計学的方法

ダイオキシン類の血中濃度は脂質中濃度を採用した。ダイオキシン類、及び、TEQのいずれも血中濃度は強く裾を引いた分布を示したため、対数変換を行った値を解析した。

ダイオキシン類の毒性等価量(TEQ)の計算にはWHOが1998年及び2005年に発表した毒性等価係数を用いて計算した。検出限界以下の異性体は検出限界値の1/2の値を代入した。

変化量については個人で複数回測定される事を考慮して変量効果モデル(random effects model)を適用し、パラメーターを最尤推定法により推定した。現在ではダイオキシン類血中濃度が環境から取り込まれるなどの要因で増加するとは考えにくいため、クロレラ投与後にダイオキシン類濃度が変化しない事を仮定したモデルとした。採用したモデルのシェーマを図1に示す。

感度分析:血中濃度がこのモデルに適合しない挙動を示す可能性を検討するため、モデルに依らない単純な比較も行った。対数変換した濃度変化値を同一患者でのク

クロレラ投与期間の前後で 1 標本 t-検定により比較した。加えて、クロレラ投与期間での変化値と無投与期間での変化値を 1 標本 t-検定により比較した。

対数変換値を解析したため、結果は変化割合を百分率 (%) で表した。検定にあたっては変化が起きた可能性を可能な限り検出するため片側検定を採用し、 $P < 0.05$ をもって統計学的に有意と判定した。統計学的解析は統計解析ソフト Stata ME Release 13.1 (Stata Corp. College Station, Texas, USA) によった。

(倫理面への配慮)

本研究においては匿名情報のみを取り扱った。解析用コンピュータ、及び、バックアップ用機器内のデータは暗号化された。機器のアクセスにはパスワードを不可欠とするなど、個人情報保護に厳重な配慮がなされた。

今回の解析データが得られた N 氏による臨床試験については試験計画が倫理委員会で承認されたのか不明である。患者に文書による同意が取られたかも不明である。

C. 結果

割付状況や試験期間中の対象者数の変化を図 1 に示す。適格性の検討が行われた人数は不明で、不適格者や拒否者の人数も不明である。ランダム化の対象は 44 人で、22 人ずつの 2 群に割り付けられた。試験期間前半にクロレラを投与された群は 2 人脱落し、3 回目のダイオキシン類濃度測定の対象となったのは 20 人であった。一方、後半にクロレラを投与された群は、前半の無投与の期間は脱落が無く、後半のクロレラ投与期間に 5 人の脱落があり、3 回目のダイオキシン類濃度測定の対象とな

ったのは 17 人であった。

患者の背景要因を表 1 に示す。性、居住県の分布は 2 群で同じであったが、理由は不明である。女性が 72.7% を占め、長崎県に居住する患者が 54.5% とやや多かった。1, 2, 3, 7, 8, 9-HxCDF、1, 2, 3, 4, 7, 8, 9-HpCDF、OCDF は全症例で検出限界未満であったため解析項目から除外した。

解析結果を表 2 に示す。クロレラ投与後に血中濃度が統計学的に有意な減少を示したのは 2, 3, 7, 8-TCDF のみであった。1, 2, 3, 7, 8-PeCDD、33' 44' 55' -HxCB (#169) では統計学的に有意な増加が見られた。他に、Non-ortho PCBs 合計、Coplanar PCB 合計でも有意な増加を示し、TEQ では、PCDDs-TEQ (WHO-98)、PCDDs-TEQ (WHO-2005)、Non-ortho PCBs-TEQ (WHO-2005)、Coplanar PCBs-TEQ (WHO-2005) のいずれでも有意な増加が見られた。

感度分析として、クロレラ投与期間での血中濃度変化、及び、クロレラ投与期間での変化値と無投与期間での変化値についても検討したが、クロレラ投与期間に有意な減少が見られたのは 2, 3, 7, 8-TCDD のみで、有意な増加が見られた場合もあった(解析結果の詳細は示していない)。

D. 考察

本研究はクロレラ投与の血中ダイオキリン類濃度減少効果を検証したとされる介入試験のデータを再解析しものである。その結果、明確な血中ダイオキリン類濃度減少効果は確認できなかった。

対象とした本試験では、計画や実施の段階における倫理性や研究デザインを確認する為に必要な情報が得られなかった。介入試験の結果を報告する国際的なガイドラインである CONSORT Statement では研究の倫理性や研究デザインなどの情報を

報告する事を求めているが、N氏はそれらの情報を明らかにしていない。例えば、患者の書面による試験参加の同意が得られたか、適格基準や除外基準、症例数の設定根拠が不明である。割付方法やデータの管理体制も不明である。

実施時の情報にも欠けている点がある。何人に参加の希望をつのり、拒否や不適格が何人なのかが不明である。クロレラ投与時には脱落が 7 例見られたが無投与時には脱落が報告されていない。脱落は有害事象によるものかもしれないが、これについても情報は無い。このような情報の欠落は N 氏の試験の結果の評価を困難にしている。

本研究では血中ダイオキシン類濃度や TEQ を 34 項目解析したが、クロレラ投与後に統計学的に有意に減少したのは 1 種類のみで、統計学的に有意に増加した項目も複数あった。

感度分析 (sensitivity analysis) として単純な差を検討したが、クロレラ投与で減少することが示唆された 1 項目は主たる解析で減少が見られた項目とは異なっていた。

本解析では 30 以上の項目を検定しているので、 α エラーが 0.05 であることを考慮すると、全くランダムな変動によっても 1 項目の減少が見られた事は説明可能である。

以上のように N 氏の試験結果はクロレラ投与が血中ダイオキシン濃度を減少させる明確な根拠を提供できなかった。試験デザインや倫理的配慮について明確でなかったため、結果の妥当性の評価も困難であった。

E. 結論

N 氏が提出した臨床試験データを再解析した結果、クロレラ投与が血中ダイオキシ

ン類濃度を減少させる効果を示唆する解析結果は得られなかった。

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

H. 参考文献

Schulz KF, Altman DG, Moher D for the CONSORT group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Ann Int Med* 2010;152:1-27.

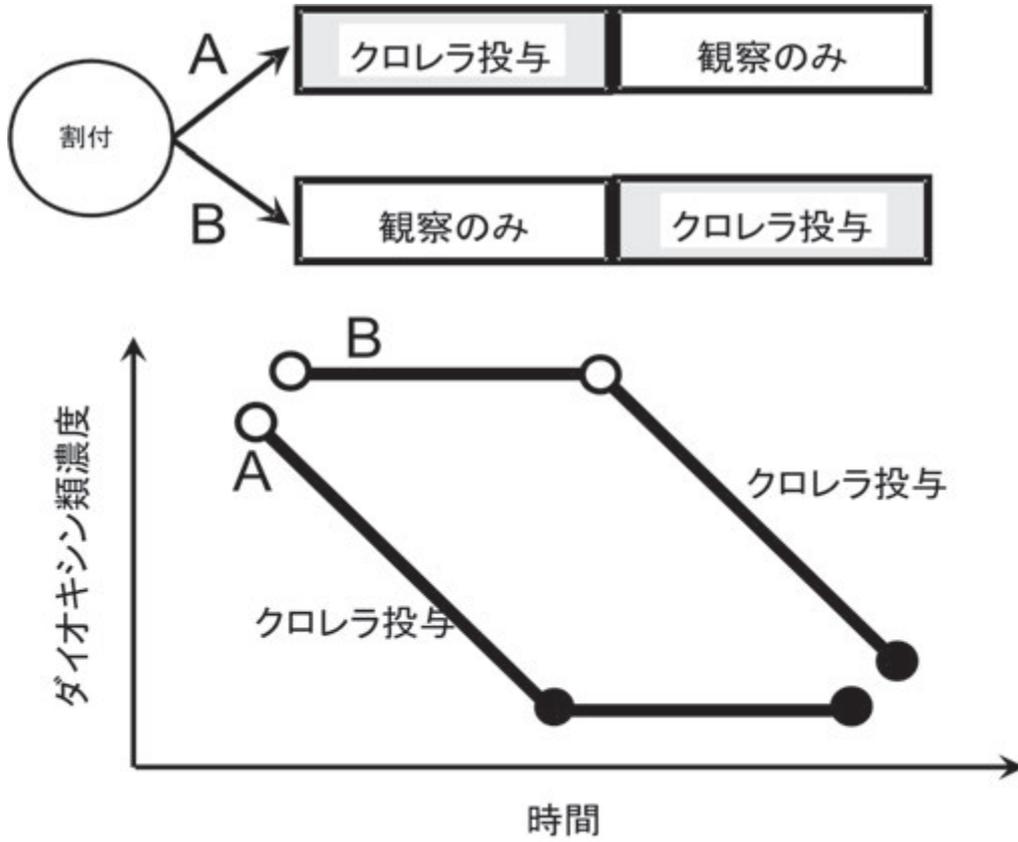


図 1. 変量効果モデルのシェーマ

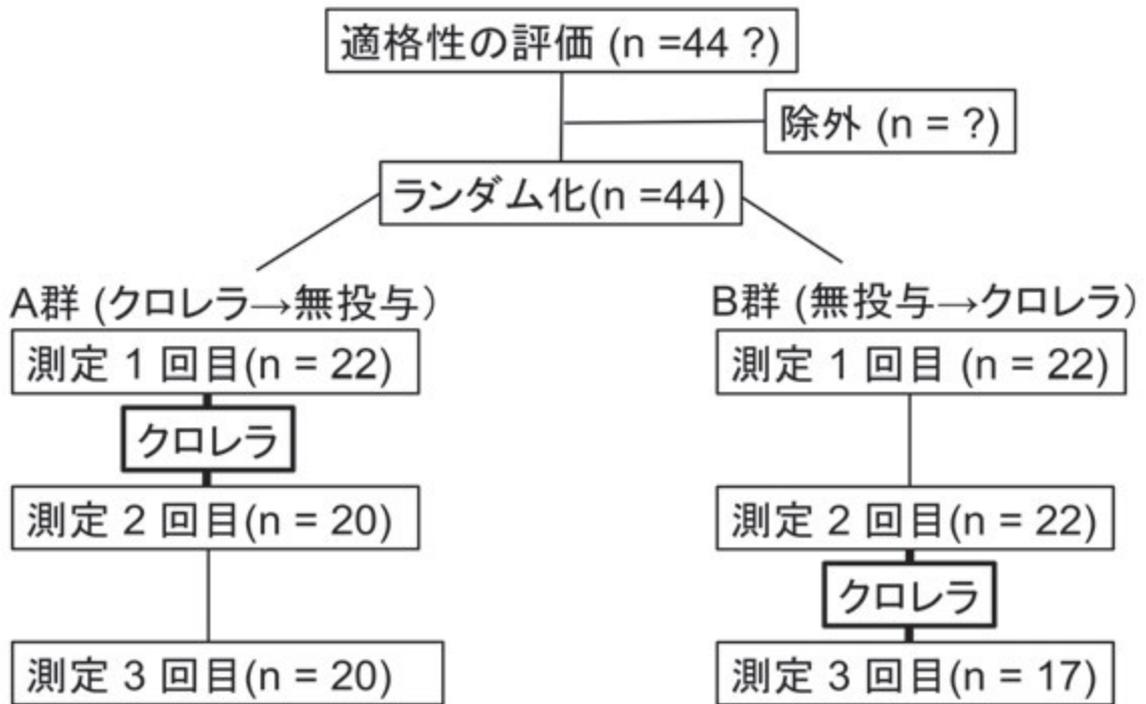


図 2. 被験者数のフローチャート

表 1. 参加者の背景要因

項目	割付群		合計 N=44
	A 群 (投与→無投与) N=22	B 群 (無投与→投与) N=22	
性			
男性	6 (27.3)	6 (27.3)	12 (27.3)
女性	16 (72.7)	16 (72.7)	32 (72.7)
年齢 (2010年3月31日)	69.0 (39-75)	68.5 (54-76)	69.0 (39-76)
県			
福岡	10 (45.5)	10 (45.5)	20 (45.5)
長崎	12 (54.5)	12 (54.5)	24 (54.5)
脱落			
1回目の測定後脱落	2 (9.1)	0 (0.0)	2 (4.5)
2回目の測定後脱落	0 (0.0)	5 (22.7)	5 (11.4)
完遂	20 (90.9)	17 (77.3)	37 (84.1)
ダイオキシン類 (pg/lipid)			
2, 3, 7, 8-TCDD	1.8 (0.5-4.4)	2.0 (0.5-4.4)	1.9 (0.5-4.4)
1, 2, 3, 7, 8-PeCDD	10.6 (2.7-26.3)	9.9 (6.5-24.9)	10.4 (2.7-26.3)
1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDD	2.5 (1.0-8.1)	2.9 (1.0-6.7)	2.8 (1.0-8.1)
1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDD	37.9 (9.2-129.9)	35.3 (16.1-121.0)	35.5 (9.2-129.9)
1, 2, 3, 7, 8, 9-HxCDD	2.8 (1.0-8.4)	3.0 (1.0-10.8)	3.0 (1.0-10.8)
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDD	38.5 (15.6-90.3)	37.0 (19.0-64.6)	38.1 (15.6-90.3)
OCDD	683 (304-1489)	685 (435-1462)	685 (304-1489)
2, 3, 7, 8-TCDF	2.2 (0.5-19.6)	1.9 (0.5-6.9)	2.1 (0.5-19.6)
1, 2, 3, 7, 8-PeCDF	1.4 (0.5-13.8)	0.8 (0.5-7.7)	1.1 (0.5-13.8)
2, 3, 4, 7, 8-PeCDF	123.3 (8.0-875.8)	122.3 (29.8-621.4)	122.3 (8.0-875.8)
1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDF	30.9 (1.0-221.3)	23.9 (3.5-135.0)	27.6 (1.0-221.3)
1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF	13.9 (1.0-78.6)	14.7 (3.7-51.2)	14.4 (1.0-78.6)
2, 3, 4, 6, 7, 8-HxCDF	1.0 (1.0-3.9)	1.0 (1.0-8.2)	1.0 (1.0-8.2)
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDF	2.3 (1.0-6.1)	1.5 (1.0-24.2)	2.2 (1.0-24.2)
344' 5-TCB(#81)	5.0 (5.0-41.7)	5.0 (5.0-16.5)	5.0 (5.0-41.7)
33' 44' -TCB(#77)	5.0 (5.0-118.3)	5.0 (5.0-51.1)	5.0 (5.0-118.3)
33' 44' 5-PeCB(#126)	118.2 (15.9-475.5)	98.2 (46.5-325.1)	106.2 (15.9-475.5)
33' 44' 55' -HxCB(#169)	206.1 (24.6-560.0)	188.4 (121.3-418.4)	197.3 (24.6-560.0)

人数 (%) または中央値 (最小値-最大値)

注: 1, 2, 3, 7, 8, 9-HxCDF、1, 2, 3, 4, 7, 8, 9-HpCDF、OCDF も測定しているが、全患者で検出限界未満であったため示していない。

表 2. クロレラ投与とダイオキシン類濃度及び TEQ の変化

ダイオキシン類	変化量(単位%) (90% 信頼区間)	P-value*
2, 3, 7, 8-TCDD	-2.37 (-5.48, 0.85)	0.11
1, 2, 3, 7, 8-PeCDD	2.47 (0.72, 4.26)	0.01
1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDD	0.01 (-4.63, 4.87)	0.50
1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDD	1.77 (0.61, 2.93)	0.006
1, 2, 3, 7, 8, 9-HxCDD	3.01 (-2.31, 8.61)	0.18
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDD	2.23 (-0.47, 5.01)	0.09
OCDD	1.16 (-0.88, 3.24)	0.18
2, 3, 7, 8-TCDF	-4.30 (-8.08, -0.36)	0.037
1, 2, 3, 7, 8-PeCDF	-1.64 (-6.64, 3.63)	0.30
2, 3, 4, 7, 8-PeCDF	0.97 (-1.73, 3.74)	0.28
1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDF	-0.40 (-3.63, 2.93)	0.42
1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF	-0.02 (-2.70, 2.73)	0.49
2, 3, 4, 6, 7, 8-HxCDF	-0.26 (-3.08, 2.64)	0.44
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDF	1.02 (-2.26, 4.41)	0.31
344'5-TCB(#81)	-1.21 (-2.69, 0.29)	0.09
33'44'-TCB(#77)	-2.75 (-6.22, 0.85)	0.10
33'44'5-PenCB(#126)	1.84 (-0.16, 3.88)	0.07
33'44'55'-HxCB(#169)	4.26 (2.63, 5.92)	<0.0001
Total PCDD	1.33 (-0.62, 3.31)	0.13
Total PCDF	0.45 (-1.91, 2.87)	0.38
Total PCDD/PCDF	1.35 (-0.31, 3.04)	0.09
Total Non-ortho PCBs	3.11 (1.61, 4.63)	<0.001
Total Coplanar PCB	3.11 (1.61, 4.63)	<0.001
Total PCDDs-TEQ(WHO-98)	1.84 (0.62, 3.08)	0.007
Total PCDFs-TEQ(WHO-98)	0.84 (-1.79, 3.53)	0.30
Total PCDDs/PCDFs-TEQ(WHO-98)	1.24 (-0.95, 3.48)	0.18
Total Non-ortho PCBs-TEQ(WHO-98)	2.35 (0.53, 4.20)	0.017
Total TEQ(WHO-98)	1.51 (-0.42, 3.48)	0.10
Total PCDDs-TEQ(WHO-2005)	1.84 (0.62, 3.08)	0.006
Total PCDFs-TEQ(WHO-2005)	0.78 (-1.82, 3.44)	0.31
Total PCDDs/PCDFs-TEQ(WHO-2005)	1.30 (-0.74, 3.38)	0.15
Total Non-ortho PCBs-TEQ(WHO-2005)	2.85 (1.19, 4.54)	0.002
Total Coplanar PCBs-TEQ(WHO-2005)	2.85 (1.19, 4.54)	0.002
Total TEQ(WHO-2005)	1.74 (0.00, 3.51)	0.05

*片側検定

分担研究報告書

ダイオキシシが大腸上皮細胞に与える影響

研究分担者 江崎 幹宏 九州大学大学院病態機能内科学 講師

研究協力者 東 晃一 九州大学大学院病態機能内科学

研究要旨 ダイオキシシが大腸上皮細胞に与える影響を研究するために、ヒト結腸癌由来細胞株 HCT-116 ならびに MUTYH 関連ポリポーシスモデルを用いて大腸癌に対する化学予防効果を有する celecoxib と 2,5-dimethyl-celecoxib (DMC) の腫瘍抑制効果を検討した。両薬剤は Wnt/ β カテニン系を介した細胞増殖抑制とアポトーシス亢進により腫瘍抑制効果を発揮した。さらには MUTYH 関連ポリポーシスモデルにおいて腫瘍数ならびに腫瘍径が抑制されることを確認した。今後は大腸炎症から腫瘍発生の過程におけるダイオキシシの関与を検討したい。

A. 研究目的

ダイオキシシが大腸癌発生のリスクか否かは未だ不明である。CA-AhR 受容体に影響を及ぼし、gain of function による腫瘍化の可能性が推測される。一方で、Wnt/ β カテニンシグナル系に対して抑制的に作用し抗腫瘍効果を有する可能性もある。そこで、ダイオキシシが大腸上皮細胞に与える影響を検討するために、celecoxib および 2,5-dimethyl-celecoxib (DMC) を用いて *in vitro* ならびに *in vivo* における抗腫瘍効果を検討した。なお、DMC は celecoxib の抗腫瘍活性を探る過程で生成された COX-2 阻害活性を有さず抗腫瘍活性を示す構造類似体である。

B. 研究方法

ヒト結腸癌由来細胞株 HCT-116 を用いて、celecoxib と DMC の影響を検討した。検討方法として、細胞増殖数、Wnt/ β カテニンシグナル伝達経路の主要な転写因子である TCF7L2 の発現に及ぼす効果、および同シグナル伝達系の標的遺伝子である c-myc と cyclin D1 発現に及ぼす効果を検討した。さらに、caspase-3 活性、

survivin 発現についても検討した。Tcaspase-3 活性は比色法により、その他の蛋白発現は western blotting を用いて測定した。

C. 研究結果

Celecoxib、DMC はそれぞれ 30 μ M、50 μ M、100 μ M の濃度で投薬し、24 時間後の細胞数を評価した。DMC では 30 μ M から、celecoxib は 50 μ M からコントロールに比べて有意な細胞数の低下を認めた。

次に、Wnt/ β カテニンシグナル伝達経路に対する両薬剤の影響を検討するために、TCF7L2 発現を検討した。その結果、いずれの薬剤においても、濃度依存的かつ時間依存的に TCF-7L2 の蛋白発現を抑制したが、DMC の方が celecoxib より低濃度での作用発現を認めた。Wnt/ β カテニンシグナル伝達経路の標的蛋白である cyclin D1 および c-Myc の発現は、celecoxib (100 μ M)、DMC (50 μ M) で有意な発現抑制を認めた。

一方、アポトーシス作用に対する celecoxib と DMC の影響を検討するために、caspase-3 活性および survivin の発現を検討した。その結果、両薬剤ともに

caspase-3 活性は上昇し、survivin 発現は低下していた。

次に、4 週齢の *Mutyh*^{-/-}マウスに対し 0.2%臭酸化カリウム水を 12 週間飲水させ酸化ストレスを負荷し、腸管の腫瘍発生を促進させた後、対象群、celecoxib 投与群、DMC 投与群に振り分け、腫瘍発生数を計測した。その結果、celecoxib 群、DMC 群のいずれにおいても、腫瘍数 (>1mm)、腫瘍径ともに有意に抑制されていた。

D. 考察

本研究では、最初に大腸癌由来の培養細胞を用いて、COX-2 選択的阻害剤である celecoxib と COX-2 阻害活性を有しない構造類似体である DMC の抗腫瘍効果を検討した。その結果、celecoxib と DMC はいずれも細胞増殖活性を抑制かつアポトーシス作用を増強させることにより、ヒト結腸癌由来細胞株 HCT-116 の増殖を抑制することが確認できた。すなわち、DMC は COX-2 阻害活性を有しないことから、非ステロイド性消炎鎮痛薬の抗腫瘍効果はプロスタグランジン非依存性に発現する可能性が示唆された。

次に、*Mutyh*^{-/-}マウスを用いて celecoxib および DMC を 4 週間経口投与させたところ、いずれの薬剤においても腫瘍数、腫瘍径が対照群に比べて抑制されることが確認されたことから、培養系実験で確認された両薬剤の抗腫瘍効果は生体内でも認められることが確認できた。

以上のように、モデルマウスを用いた実験でも培養系実験と同様の結果を得られたことから、これら一連の実験系はダイオキシシンによる大腸上皮細胞への影響を検討し得る実験系であることが示唆された。

一方で、ダイオキシシンは大腸癌のみならず再燃・寛解を繰り返す原因不明の難治性炎症性腸疾患である潰瘍性大腸炎との関連についてもその関連が示唆されて

いる。さらに、潰瘍性大腸炎は長期経過例では高率に大腸癌合併頻度が増大することが知られている。今後は大腸炎から腫瘍発生過程において、ダイオキシシンを用いた検討を行っていきたい。

E. 結論

HCT-116 の細胞培養系ならびに *Mutyh*^{-/-}マウスを用いることで、ダイオキシシンが腫瘍細胞に与える影響を検討することが可能と思われた。

F. 健康危険情報

現時点ではない。

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。

分担研究報告書

PCB101代謝に関与する新たなチトクロムP450分子種の解明

研究分担者 古賀 信幸 中村学園大学栄養科学部 教授
 研究協力者 太田 千穂 中村学園大学栄養科学部 講師

研究要旨 PCB52、PCB101およびPCB149は、phenobarbital (PB)誘導性チトクロムP450(CYP2B)により代謝され、主にmeta位が水酸化される。一方、PBはCYP2B酵素以外にもCYP3A酵素も誘導することが知られている。当研究室では昨年までにPCB149のラット肝ミクロゾーム(Ms)による代謝がCYP2B酵素だけではなく、CYP3A酵素によっても触媒されることを明らかにした。そこで本研究ではPCB101代謝におけるCYP3A酵素の関与を明らかにするため、CYP3A誘導剤(DEX: dexamethasone)とCYP3A阻害剤(KCZ: ketoconazole)の効果を調べた。PCB101は、主に3'-OH体へと代謝されるが、その他4'-OH体と3',4'-diOH体も生成される。その結果、DEX前処理ラット肝Msでは、3'-OH体が未処理ラット肝Msの18倍に増加し、新たに3',4'-diOH体の生成も見られた。次に、KCZを添加したところ、25 μ Mで3'-OH体の生成が約40%までに阻害された。以上の結果から、PCB101の3'位水酸化において、ラットCYP2B1だけではなくラットCYP3A1も強く関与することが明らかになった。

A. 研究目的

2,2',5,5'-Tetrachlorobiphenyl (PCB52)、2,2',4,5,5'-pentachlorobiphenyl (PCB101)、2,2',3,4',5',6-hexachlorobiphenyl (PCB149)、2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl (PCB153) および 2,2',3,4,4',5,5'-heptachlorobiphenyl (PCB 183)はortho位に2個以上の塩素が置換されたPCB異性体である。このうち、PCB52、PCB101およびPCB149などのように、meta-para位に塩素が置換されていないPCB異性体は、塩素数が多いにもかかわらず、比較的容易に代謝される¹⁻⁴⁾。また、共通してphenobarbital (PB)誘導性チトクロムP450、すなわちCYP2B酵素により、主にmeta位が水酸化される¹⁻⁴⁾。

これまでPCBの水酸化反応にはCYP1A、CYP2BおよびCYP2A酵素の関与が知られているが⁴⁾、一方、PBはCYP2B酵素以外にCYP3A酵素も誘導することから⁵⁾、PCB代謝におけるCYP3A酵素の関与に興味を持たれる。また、CYP3A酵素はヒト肝において最も

含量が多く、薬物代謝の約50%に関与する重要な代謝酵素として知られている。

これまでに、当研究室ではラット肝ミクロゾーム(Ms)によるPCB149代謝を調べ、主代謝物の5-OH体がCYP3A誘導剤のdexamethasone (DEX)前処理により顕著に増加すること、またCYP3A阻害剤のketoconazole (KCZ)添加で5-OH体の生成が強く阻害されることを明らかにした。そこで本年度は、PCB101代謝におけるCYP3A酵素の関与を明らかにするため、PCB149同様に、CYP3A酵素の誘導剤と阻害剤を用いて検討した。

B. 研究方法

① 実験動物および薬物処理: Wistar系雄性ラット(体重約250g)を用いた。肝Msの調製は未処理およびDEX前処理ラットより肝を摘出し、常法により行った。DEXは100mg/kg(コーン油に溶解)の用量を毎日1回、3日間腹腔内に投与した。最終投与後翌日に屠殺

し、直ちに肝を摘出した。

② **PCB101 代謝活性**: PCB101 を NADPH 存在下、好氣的にラット肝 Ms とともに HEPES 緩衝液(pH 7.4)中で、37°C、20~60 分間インキュベート後、chloroform-methanol (2:1, v/v) および *n*-hexane で抽出し、diazomethane でメチル化後、GC-ECD にて測定した。代謝物の定量は PCB101 の検量線を用いて行った。

③ **代謝阻害実験**: PCB101 代謝の阻害は、CYP3A 阻害剤の ketoconazole (KCZ)を用いて行った。

(倫理面への配慮)

「中村学園大学における動物実験のための指針」に従い、ラットの屠殺に際しては、苦痛をできるだけ軽減するため、軽くエーテル麻酔後後頭部を強打して気絶させ、頸動脈からの脱血により死亡させた。

C. 研究結果

PCB101 は未処理 Ms により 3'-OH 体と 4'-OH 体に代謝された(Fig. 1)。次に PCB101 の検量線を用いて生成活性を調べたところ、いずれも約 2 pmol/min/mg protein であった。一方、DEX 前処理 Ms では、3'-OH 体は未処理 Ms の 18 倍に顕著に増加したが、4'-OH 体は未処理 Ms の 6% まで激減した(Fig. 2)。また、未処理 Ms で見られなかった 3',4'-diOH 体が、新たに生成された(5.5 pmol/min/mg protein)。

次に、KCZ による PCB101 代謝の阻害を試みた結果、DEX 前処理 Ms では 25 μM 添加で 3'-OH 体の生成は KCZ 未添加時の約 40% までに有意に阻害された(Fig. 3)。また、4'-OH 体および 3',4'-diOH 体の生成は、もともと少なかったのであるが、いずれも DMSO のみの添加で生成が全く見られなくなった。

D. 考察

今回、DEX 前処理の結果、ラット肝 Ms に

よる PCB101 代謝において、3'-OH 体の顕著な増加と 3',4'-diOH 体の新たな生成が観察された。さらに、これらの活性の増加は、CYP3A1 タンパクの顕著な増加とよく一致していた(未掲載)。また、CYP3A 酵素の特異的な阻害剤 KCZ の添加により、3'-OH 体の生成が強く阻害された。これらの結果から、ラット肝における PCB101 の 3'位水酸化には、ラット CYP2B1 に加えラット CYP3A1 も関与することが示唆された。

E. 結論

ラット肝において PCB101 は、PCB149 と同様に、主に CYP2B1 と CYP3A1 により代謝されることが明らかになった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 太田千穂, 原口浩一, 加藤善久, 遠藤哲也, 古賀信幸, 2,2',3,4',5,5'-六塩素化ビフェニル(CB146)の *in vitro* 代謝の動物種差. 福岡医誌, **104**(4), 161-169 (2013).
- 2) K. Yamamoto, A. Yahada, K. Sasaki, A. Funakoshi-Yoshida, C. Ohta, N. Koga, and H. Ohta, Detection of adulterated Shiikuwasha juice by sensory evaluation, colorimetric value and volatile compounds. Food Sci. Technol. Res., **19**(5), 843-848 (2013).
- 3) Y. Kato, M. Onishi, K. Haraguchi, S. Ikushiro, C. Ohta, N. Koga, T. Endo, S. Yamada and M. Degawa, A possible mechanism for 2,3',4,4',5-pentachloro-biphenyl-mediated decrease in serum thyroxine level in mice. Biol. Pharm. Bull., **36**(10), 1594-1601 (2013).
- 4) O. Kimura, C. Ohta, N. Koga, K. Haraguchi, Y. Kato, and T. Endo, Carrier-mediated uptake of nobiletin, a citrus polymethoxy-

flavonoid, in human intestinal Caco-2 cells.
Food Chem., **154**, 145-150 (2014).

2. 学会発表

- 1) C. Ohta, K. Haraguchi, Y. Kato, T. Endo, O. Kimura, N. Koga, In vitro metabolism of 2,2',4,4',5-pentachlorobiphenyl (CB99) by rat and guinea pig liver microsomes. *Organohalogen Compounds*, **75**, 1475-1478 (2013). 33th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (Interburgo Hotel, Daegu, Korea) 平成 25 年 8 月 25~30 日
- 2) 西村恵理、太田千穂、原口浩一、遠藤哲也、加藤善久、古賀信幸、海洋生物由来 2,2'-dimethoxy-BB80 のラット肝ミクロゾームによる代謝と抗酸化活性. フォーラム 2013: 衛生薬学・環境トキシコロジー (九大医学部百年講堂、福岡市) 平成 25 年 9 月 13, 14 日
- 3) N. Koga, M. Matsuoka, C. Ohta, Y. Kato, K. Haraguchi, O. Kimura, T. Endo, In vitro metabolism of 3,5,6,7,8,3',4'-heptamethoxyflavone by rat liver microsomes. IUNS 20th International Congress of Nutrition (Granada, Spain) 平成 25 年 9 月 15-20 日
- 4) C. Ohta, Y. Kato, K. Haraguchi, N. Koga, In vitro metabolism of diosmetin and hesperetin by rat liver microsomes. IUNS 20th International Congress of Nutrition (Granada, Spain) 平成 25 年 9 月 15-20 日
- 5) 緒方 瞳、太田千穂、原口浩一、遠藤哲也、木村 修、加藤善久、山本健太、古賀信幸、テトラメトキシフラボノイド類のラット肝ミクロゾームによる代謝. 日本栄養・食糧学会九州沖縄支部会 (九州大学農学部、福岡市) 平成 25 年 10 月 18, 19 日
- 6) 太田千穂、原口浩一、加藤善久、遠藤哲也、古賀信幸、海洋生物由来 tetrabromoveratrole (TBV)の動物肝ミクロゾームによる代謝. 日本薬学会第 134 年会 (熊本大学、熊本市) 平成 26 年 3 月 28~31 日
- 7) 加治佐彰悟、河村忠彦、原 雄一、西村恵理、原口浩一、太田千穂、古賀信幸、二枚

貝(Spondylus sp.)に検出される臭素化カテコールおよびグアヤコールの濃縮特性. 日本薬学会第 134 年会 (熊本大学、熊本市) 平成 26 年 3 月 28~31 日

- 8) 遠藤哲也、木村 治、原口浩一、太田千穂、古賀信幸、Caco-2 細胞におけるアリストロキア酸の細胞内取込み機構. 日本薬学会第 134 年会 (熊本大学、熊本市) 平成 26 年 3 月 28~31 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 参考文献

- 1) N. Koga, C. Ohta, K. Haraguchi, M. Matsuoka, Y. Kato, T. Endo, The formation of a catechol metabolite of 2,2',4,5,5'-pentachlorobiphenyl (CB101) by liver microsomes from rats, hamsters, guinea pigs and humans. *Organohalogen Compounds*, **69**, 1757-1760 (2007).
- 2) 太田千穂、衞岡樹子、原口浩一、加藤善久、遠藤哲也、古賀信幸、2,2',4,5,5'-五塩素化ビフェニル(CB101)のラット、ハムスターおよびモルモット肝ミクロゾームによる代謝. 福岡医誌, **98**, 236-244 (2007).
- 3) C. Ohta, K. Haraguchi, Y. Kato, T. Endo, N. Koga, Metabolism of 2,2',3,4',5',6-hexachlorobiphenyl (CB149) by liver microsomes from rats, hamsters, guinea pigs and humans. *Organohalogen Compounds*, **71**, 298-301 (2009).
- 4) 古賀信幸、太田千穂、油症研究Ⅱ—治療と研究の最前線—(古江増隆ら、編). 九州大学出版会, pp. 200-218 (2010).
- 5) H. Kim, D.A. Putt, R.C. Zangar, C.R. Wolf, F.P. Guengerich, R.J. Edwards, P.F. Hollenberg, R.F. Novak, Differential induction of rat hepatic cytochromes P450 3A1, 3A2, 2B1, 2B2, and 2E1 in response to pyridine treatment. *Drug Metab. Dispos.*, **29**, 353-360 (2001).

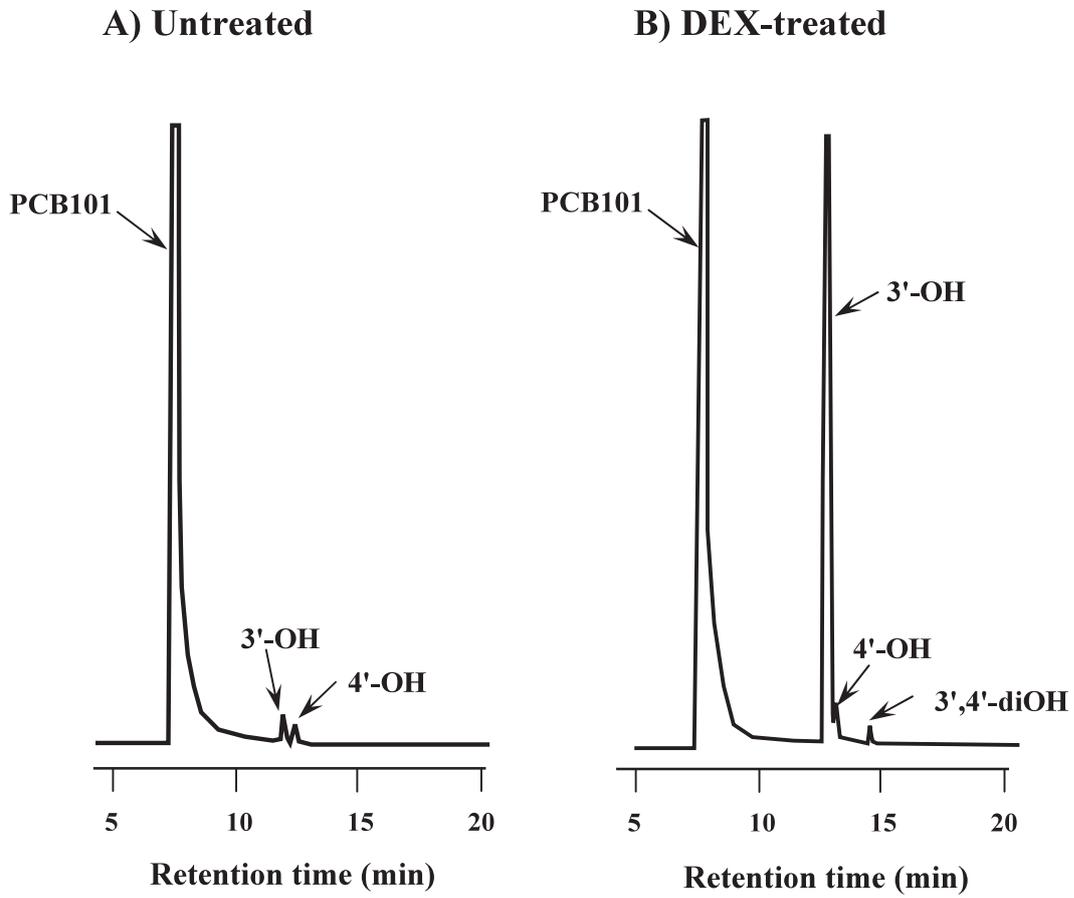


Fig. 1 PCB101 代謝物(メチル化体)の GC-ECD クロマトグラム

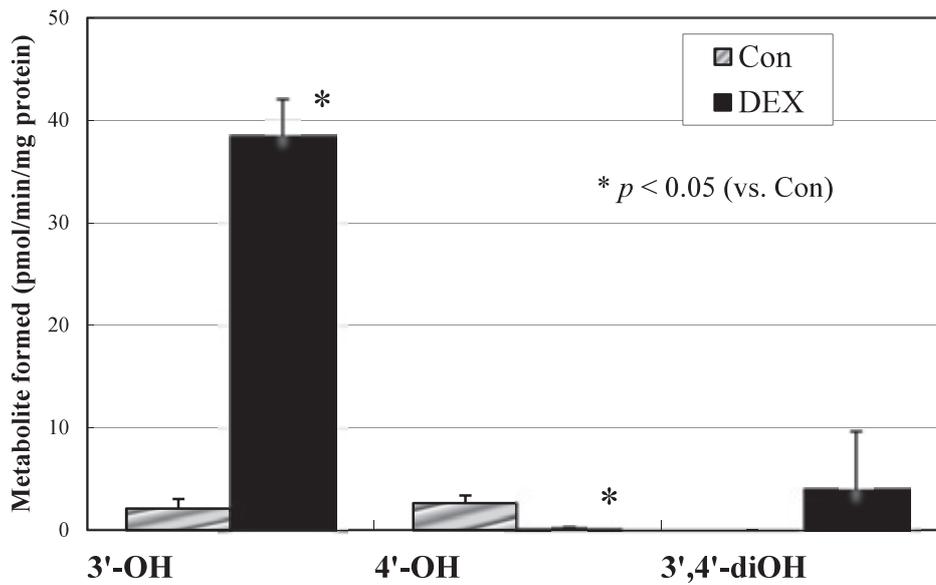


Fig. 2 DEX 前処理ラット肝マイクロゾームによる PCB101 代謝物

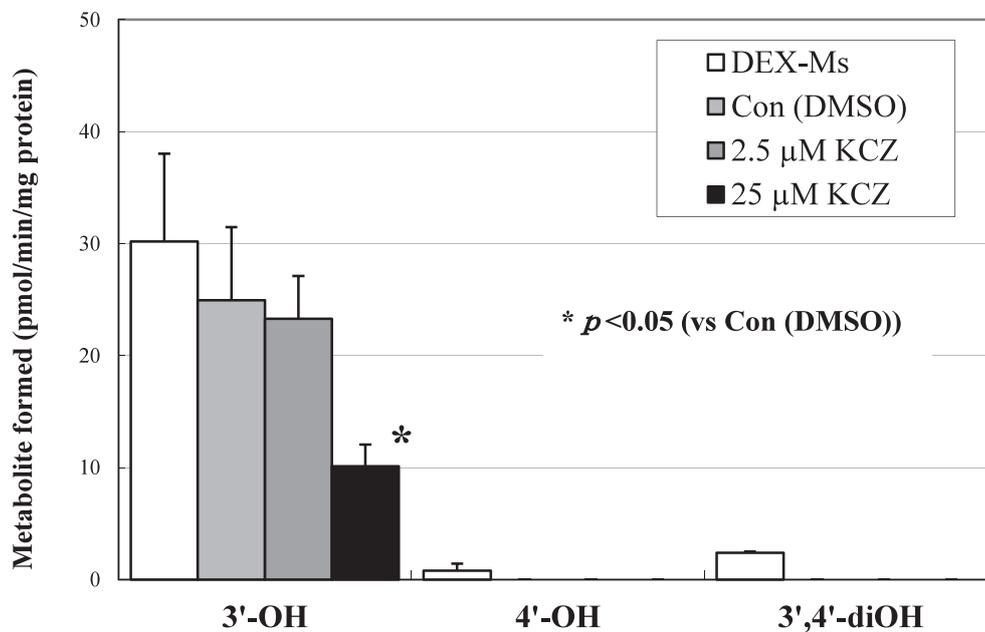


Fig. 3 DEX 前処理ラット肝 Ms による PCB101 代謝物生成に及ぼす KCZ の添加効果

分担研究報告書

2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin による leukotriene B4 蓄積の毒性学的意義の検討

研究分担者 山田 英之 九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学分野 教授
 研究協力者 石井 祐次 九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学分野 准教授
 研究協力者 武田 知起 九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学分野 助教

研究要旨 昨年度までの研究により、2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) がラット肝臓において leukotriene (LT) B4 合成系の亢進を介して LTB4 を蓄積させる可能性を見出した。引き続き本年度は、この毒性学的意義の検討を行った。メタボローム解析の結果、昨年度までの成果と一致して、TCDD 曝露により肝臓において LTB4 増加ならびに LTC4 減少が示唆され、LTB4 の増加の程度はおおよそ 20 倍程度と推測された。さらに、LTB4 作用のマーカーである myeloperoxidase (MPO) 活性が TCDD 曝露により有意に増加し、LTB4 の肝への蓄積を支持した。続いて、LTB4 増加の毒性学的意義を検討するため、LTB4 を充填した浸透圧ポンプを腹腔内に埋め込むことで LTB4 を持続的に処理し、ダイオキシンと同様の毒性が生じるか否かを解析した。その結果、LTB4 持続注入により、肝 MPO 活性が TCDD 曝露時と同程度にまで増加し、肝において LTB4 作用が生じていることが確認された。しかし、TCDD において認められる肝肥大、胸腺萎縮ならびに体重増加抑制は LTB4 処理では出現しなかった。以上の結果から、少なくともこれらの毒性指標で見ると、LTB4 はその発現決定因子ではないことが示唆された。

A. 研究目的

ダイオキシンは、消耗症、肝障害および免疫機能障害等の多様な毒性を引き起こす (1)。これらの多くは、細胞質に存在する芳香族炭化水素受容体 (AhR) の活性化を起点とした遺伝子発現変動に基づくと考えられている (2, 3)。ダイオキシン依存的に変動する遺伝子は 200 種類以上も存在するが (3, 4)、どの変動が毒性に直結するかは殆ど理解されていない。当教室ではこの問題解決の糸口を得るための新たな試みとして、超分解能液体クロマトグラフィー／飛行時間型質量分析計 (UPLC-TOF-MS) を用いたメタボローム解析を実施し、最強毒性のダイオキシンである 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) がラット肝臓の leukotriene (LT) B4 を蓄積させる可能性を見出した (平成

23 年度分担研究報告書)。さらに、肝 LTB4 蓄積は LT 合成の律速酵素である 5-lipoxygenase の誘導と、LTC4 synthase の減少に基づく可能性も示した (平成 24 年度分担研究報告書)。LTB4 は、強力な白血球遊走作用をもつ脂質炎症メディエーターである (5)。従って、これの肝への異常蓄積は毒性学的観点から重要と考えられる。そこで本研究では、LTB4 増加の毒性学的意義の検討を行うため、ラットへの LTB4 投与が TCDD と同様の毒性を惹起しうるか否かを解析した。

B. 研究方法**1. 実験動物および薬物処理**

Wistar 系雄性ラット (4 週齢) を一週間馴化させたのち、以下に従って TCDD および LTB4 処理を行った。TCDD は 60

$\mu\text{g}/\text{kg}/2 \text{ mL}$ コーン油の用量で単回経口投与した。対照群にはコーン油を投与した。投与 7 日後に臓器 (肝臓、脾臓および胸腺) を採取し重量を測定した。肝臓は採取したのち実験に供した。LTB4 の処理では、本物質を充填した浸透圧ポンプを体内に埋設し、持続注入法によって処理を行った。すなわち、セボフルラン吸入麻酔下において腹部を 2 cm 程度切開し、あらかじめ LTB4 を充填し先端にゴム管を装着した浸透圧ポンプ (流出速度: $10 \mu\text{L}/\text{時間}$) を腹腔内に留置した。切開部を縫合および消毒したのち継続飼育した。LTB4 は 0.75 および $7.5 \text{ ng}/\mu\text{L}$ の濃度で PBS に溶解しポンプに充填した。なお、対照群も同様の手術を施し、溶媒のみを充填したポンプを埋め込んだ。手術翌日より一日一回体重を測定し、手術 7 日後に臓器 (肝臓および胸腺) を採取し重量を測定するとともに、摘出した肝臓は実験に供した。

2. メタボローム解析

肝臓は、4 倍量の 50 mM Tris-HCl [$\text{pH}7.4$; 1 mM EDTA 、 1 mM EGTA 、 $1 \times \text{protease inhibitor cocktail}$ (Roche Diagnostic 社)、 1 mM NaF] にてホモジナイズしたのち、 $2000 \times \text{g}$ で 10 分間遠心分離した。得られた上清を、水-メタノールを用いて極性成分を抽出したのち、C18 カラムを装着した UPLC-TOF/MS に付してメタボローム変動を解析した。データ解析は、主成分分析法および直交型部分的最小二乗法を用いて行った。後者により得られた S-plot をもとに有意な変動 (相関係数が 0.8 以上または -0.8 以下) を示す質量イオン (m/z) を抽出し、質量と保持時間をデータベースと照合することにより変動成分を推定した。参照したデータベースは以下の通り: Human Metabolome Database (URL: <http://www.hmdb.ca>)および Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (URL: <http://www.genome.jp>)。

3. Myeloperoxidase (MPO) 活性 (6)

本解析には、上記のメタボローム解析と同様の手法にて調製した肝 $2000 \times \text{g}$ 上清を用いた。本サンプル $3 \mu\text{L}$ に 50 mM リン酸バッファー [$\text{pH} 6.0$; $0.157 \text{ mg}/\text{mL}$ O-dianisidine (Sigma-Aldrich 社)、 0.005% 過酸化水素] を $100 \mu\text{L}$ 加えて 5 分間室温放置したのち、 450 nm の吸光度を測定した。活性算出のための基準活性は、ヒト MPO (Carlbiochem 社) を使用し、サンプルと同様に反応させたのちに吸光度を測定して求めた。

(倫理面への配慮)

本研究における全ての動物実験は、「九州大学動物実験規則」第 12 条第 4 号に基づき、動物実験委員会による実験計画の承認を受けた上で、動物の苦痛を排除して実施した (動物実験承認番号: A25-037-0)。

C. 研究結果

LTB4 処理による影響を検討するに先立ち、TCDD による急性毒性の発現と LTB4 増加等のメタボローム変動が惹起されることの再確認を試みた。検討の結果、 $60 \mu\text{g}/\text{kg}$ TCDD の単回経口投与により、代表的な急性毒性である体重増加抑制、肝肥大ならびに胸腺萎縮が生じ (Fig. 1)、LTB4 増加ならびに LTC4 減少をはじめとする多数のメタボローム変動が推定された (Fig. 2 and Table 1)。また、今回の解析によって TCDD 依存的な LTB4 増加の程度はおよそ 20 倍であることが示唆された。さらに、LTB4 の肝臓への集積を支持して、LTB4 作用 (好中球活性化作用) のマーカーである MPO 活性が TCDD 依存的に誘導されることが明らかになった (Fig. 3A)。

LTB4 増加の毒性学的意義を検討するため、ラットへの LTB4 投与により TCDD と同様な毒性が再現できるか否かを解析した。浸透圧ポンプを用いた LTB4 持続的投与により、肝 MPO 活性は用量依存的に増大し (Fig. 3B)、投与した LTB4

が肝臓にも作用することが示唆された。なお、高用量の LTB₄ 処理 (7.5 ng/μL) による MPO 活性の上昇は、TCDD 処理とほぼ同程度にまで認められた。しかし、TCDD 処理により認められる体重増加抑制、肝肥大、並びに胸腺萎縮は、LTB₄ 処理によっては観察されなかった (Fig. 4)。

D. 考察

本年度の研究では、TCDD 依存的な肝 LTB₄ 増加と毒性との関連性を検討するため、LTB₄ を充填した浸透圧ポンプをラット腹腔内に埋め込み、LTB₄ が体重増加および臓器重量に及ぼす影響を解析した。その結果、本検討で用いた条件の LTB₄ 処理においては、TCDD により認められる体重増加抑制や臓器重量変化は生起せず、肝 LTB₄ 蓄積はこれらの発現に寄与しないことが示唆された。

本検討では、LTB₄ の消失半減期が 1 分未満であるという事実 (7)、並びに予備的に行った静脈内投与方法による検討では MPO 活性に影響が生じなかった結果に基づき、持続的投与方法によって LTB₄ の影響を評価した。さらに、肝臓中 LTB₄ 含量が 1~2 ng/g tissue 程度であること (8)、並びにメタボローム解析によって TCDD による増加倍率が 20 倍程度と推定されたことから、7.5 および 75 ng/hr を曝露濃度として設定した。本検討では、肝臓中の LTB₄ レベルの定量は行っていないが、MPO 活性の誘導で見ると、本検討での処理条件は 60 μg/kg TCDD によって出現する LTB₄ 蓄積状況に近似すると考えられる。しかし、MPO は LTB₄ 以外の複数の炎症性サイトカインによっても誘導されるので (9)、TCDD による MPO 活性の上昇が LTB₄ の増加だけで誘起されるか否かは今後の解析が必要である。昨年度の研究結果から、TCDD は少なくとも肺においては LTB₄ 合成系酵素の発現を変動させないことから、LTB₄ 増加には臓

器選択性が存在する可能性が考えられる。一方、本実験では腹腔内への投与での検討であったため、全身において LTB₄ が上昇していると予想される。すなわち、LTB₄ が他の臓器において炎症を誘発し、生じた炎症性サイトカインによって二次的に肝臓での MPO 活性が上昇した可能性も否定できない。LTB₄ の肝への蓄積の毒性的意義をより明確にするため、今後 LTB₄ レベルの定量結果に基づいて投与量を設定して解析を行うとともに、肝臓に選択的に集積する LTB₄ 処理法による解析や他の毒性を対象とした検討も必要と思慮される。

E. 結論

TCDD による肝 LTB₄ 増加は、肝肥大、胸腺萎縮ならびに体重増加抑制の発現に対して寄与は低いものと推定された。

F. 研究発表

1. フォーラム 2013: 衛生薬学・環境トキシコロジー (福岡、2013 年 9 月)
2. 日本薬学会第 134 年会 (熊本、2014 年 3 月)

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

H. 参考文献

- 1) Poland, A., Knutson, J.C., *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **26**: 371-399 (1982).
- 2) Fernandez-Salguero, P.M., Hilbert, D.M., Rudikoff, S., Ward, J.M., Gonzalez, F.J. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **140**: 173-179 (1996).
- 3) Mimura, J., Fujii-Kuriyama, Y., *Biochim. Biophys. Acta*, **1619**: 263-268 (2003).
- 4) Frueh, F.W., Hayashibara, K.C., Brown, P.O., Whitlock, J.P. Jr., *Toxicol.*

Lett., 122, 189-203 (2001).

- 5) Yokomizo, T., Fukuoka Acta Med., 97: 183-191 (2006).
- 6) Iizuka, Y., Okuno, T., Saeki, K., Uozaki, H., Okada, S., Misaka, T., Sato, T., Toh, H., Fukayama, M., Takeda, N., Kita, Y., Shimizu, T., Nakamura, M., Yokomizo, T., FASEB J., **24**: 4678-4690 (2010).
- 7) Marleau, S., Dallaire, N., Poubelle, P.E., Borgeat, P., Br. J. Pharmacol., **112**: 654-658 (1994)
- 8) Takamatsu, Y., Shimada, K., Chijiwa, K., Kuroki, S., Yamaguchi, K., Tanaka, M., J. Surg. Res., **119**: 14-20 (2004).
- 9) Suzuki, K., J. Jpn. Coll. Angiol., 49: 21-29 (2009)

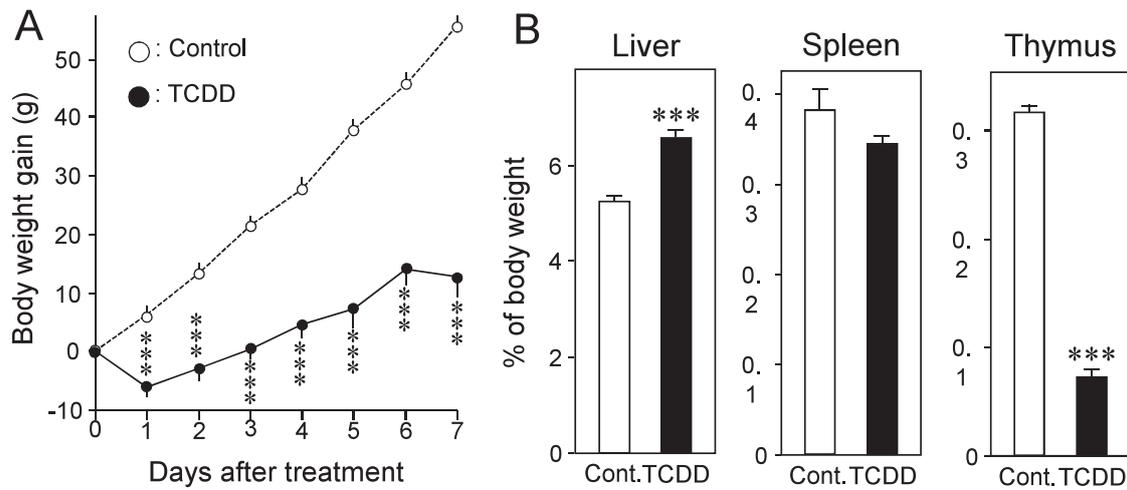


Fig. 1. The effects of TCDD on the body weight gain (A) and tissue weight (B) in male pubertal rats. (A) Each plot represents the mean \pm S.E.M. of 6 rats. (B) Each bar represents the mean \pm S.E.M. of 6 rats. Significantly different from control group; ***, $p < 0.001$.

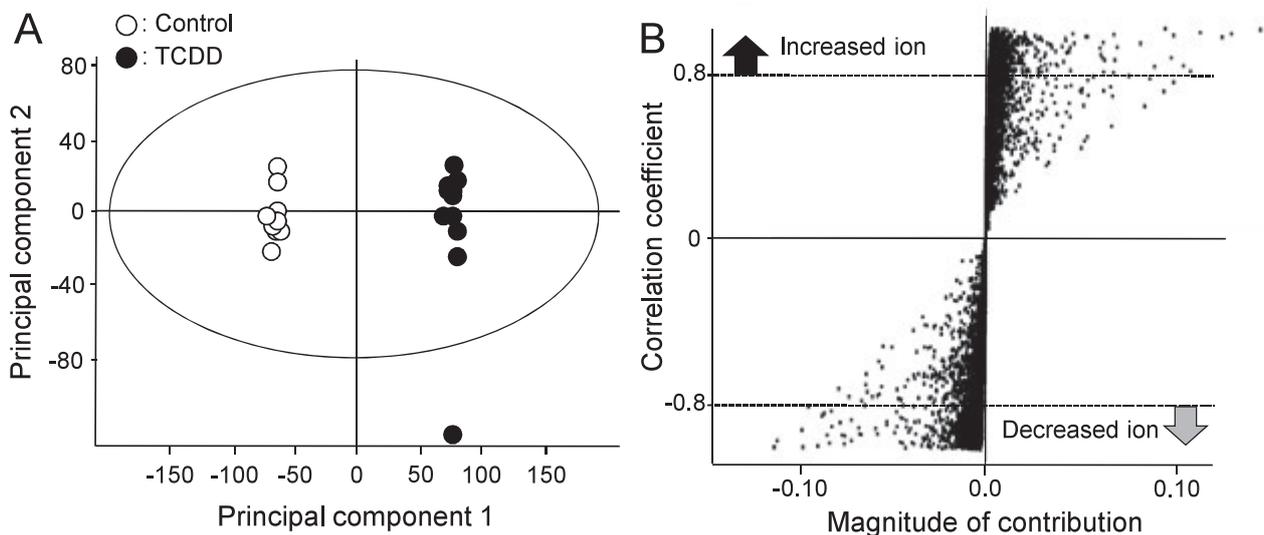


Fig. 2. Principal component analysis for a change in the profile of hepatic metabolome by TCDD. Male pubertal rats were either exposed to TCDD (60 $\mu\text{g}/\text{kg}$, p.o.) or vehicle alone (each $n=12$), and their metabolomic profile in the liver was analyzed. A and B represented score plot and S-plot between control and TCDD group, respectively.

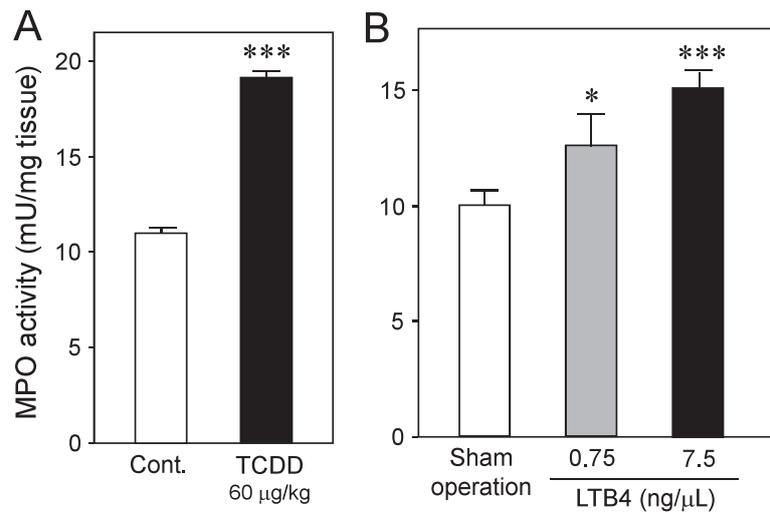


Fig. 3. Induction of MPO activity by treating TCDD (A) and LTB4 (B) in male pubertal rats. Each bar represents the mean \pm S.E.M. of 4-6 rats. Significantly different from control group; **, $p < 0.01$ and ***, $p < 0.001$.

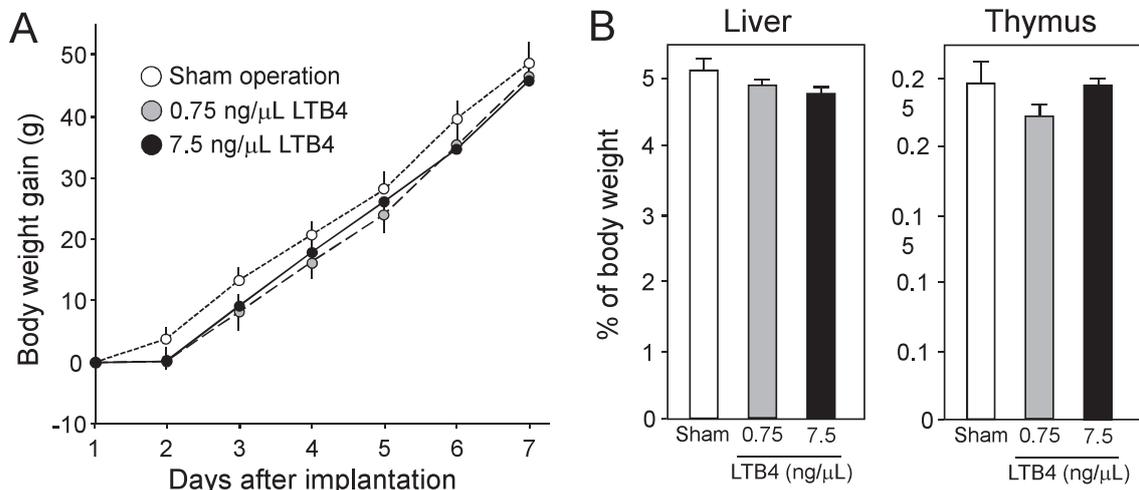


Fig. 4. Absence of the effects of LTB4 treatment on the body weight gain (A) and tissue weight (B) in male pubertal rats. (A) Each plot represents the mean \pm S.E.M. of 4 rats. (B) Each bar represents the mean \pm S.E.M. of 4 rats. Abbreviation: Sham, sham operation

Table 1. Representative cellular ingredients, the levels of which are altered by TCDD treatment, in the liver of male pubertal rats.

Samples	Cellular ingredients altered by TCDD (60 µg/kg)			
	↑↑ ^a	↑ ^a	↓ ^a	↓↓ ^a
Liver	LTB4 D-Galactosamine Saccharopine Oleic acid Coprotophyrinogen I	Taurine Histidine 5-Dodecanoic acid Arachidic acid Pyridoxal Flavin adenine dinucleotide Guanosine Gluconate dCMP Glucose-6-phosphate AMP	5-Hydroxyeicosatetraenoate L-Kynurenine 11-Dehydrocorticosterone Biotin Methyl tetrahydrofolate	LTC4 20-Hydroxy-LTB4 Glycochenodeoxycholate Taurochenodeoxycholate Glycocholate Taurocholate Arginine 2-Ketobutylic acid α-Linolenic acid Progesterone L-Stercobilin Acetyl muramic acid

^aThe magnitude in alteration is expressed as the following symbols: ↓↓ and ↑↑, increase and decrease by more than double from control, respectively; ↓ and ↑, increase and decrease within double compared with control, respectively.

分担研究報告書

ダイオキシン長期投与による末梢神経伝導速度に対する作用の解析

研究分担者 吉村 恵 熊本保健科学大学大学院保健科学研究科 教授
研究協力者 謝 篤傑 熊本保健科学大学大学院保健科学研究科

研究要旨 ダイオキシンの経口投与によって末梢 Ab 線維の伝導速度が遅くなった。この変化はダイオキシンを長期に投与しても有意差が見られなかった。

A. 研究目的

油症患者に感覚鈍麻や痺れの症状が見られ、ラットを用いた実験からその原因として末梢神経 Aβ線維の伝導速度低下が考えられた。ダイオキシンの長期投与で相乗作用および他の線維にも同様の変化が見られるか否かを検討した。実験はラットを用い倫理的には問題はない。

B. 研究方法

ダイオキシンを週一回、4回連続投与したラットから、後根神経節に後根を付した標本を作製し、Aβ線維のみならず温、痛覚を伝える Aδと C にも何らかの変化があるかを調べた。

C. 研究結果

ダイオキシンを単回投与したラットの Aβ線維では伝導速度の有意な低下が見られた。この低下は長期投与を行ったラットと有意な差は見られなかった。次に Aδおよび C 線維の伝導速度について比較したが有意な差は見られなかった。

D. 考察

感覚鈍磨や痺れの程度は個々の症例によって異なることが推測出来た。

E. 結論

ダイオキシン単回と長期投与により Aβ 線維の伝導速度低下に変化はなく、さらに、他の線維にも有意な変化を惹起しなかった。

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費の補助を受けたことが明記された書籍・雑誌

書籍：著者氏名，論文タイトル名，書籍全体の編集者名，書籍名，出版社名，出版地，出版年，ページ

【厚生労働科学研究費により刊行】 なし

雑誌：発表者氏名，論文タイトル名，発表誌名，巻号，ページ，出版年，

【厚生労働科学研究費により発行】

「油症と PCB 及びダイオキシン関連化合物に関する研究」報告集 第 24 集
(責任編集者 古江増隆，福岡医学雑誌 104 巻第 4 号 平成 25 年 4 月)

古江増隆. 序言. 福岡医学雑誌. 104(4):71-72, 2013

辻博. 油症における特異抗核抗体の検討. 福岡医学雑誌. 104(4):73-77, 2013

松本伸哉, 赤羽学, 神奈川芳行, 梶原淳睦, 内博史, 古江増隆, 今村知明. 油症患者におけるダイオキシン類異性体ごとの症状ならびに異性体間の濃度と半減期の関係. 福岡医学雑誌. 104(4):78-84, 2013

内博史, 古江増隆. 油症患者における血清アディポカイン濃度に関する研究. 福岡医学雑誌. 104(4):85-87, 2013

鍛塚大, 小池雄太, 清水和宏, 宇谷厚志. 油症認定患者における IL-21, TGF- β の検討. 福岡医学雑誌. 104(4):88-90, 2013

小池雄太, 鍛塚大, 清水和宏, 宇谷厚志. 油症認定患者における, 制御性 T 細胞産生サイトカイン IL-10, IL-35 の検討. 福岡医学雑誌. 104(4):91-94, 2013

吉村俊朗, 川崎涼子, 吉村俊祐, 宮崎禎一郎, 向野晃弘, 米澤武人. 長崎県カネミ油症検診者の血清尿酸値. 福岡医学雑誌. 104(4):95-99, 2013

川崎五郎, 吉富泉, 梅田正博. 油症患者における顎関節症に関する臨床的検討. 福岡医学雑誌. 104(4):100-103, 2013

梶原淳睦, 戸高尊, 平川博仙, 堀就英, 安武大輔, 宮脇崇, 飛石和大, 高尾佳子, 平田輝昭, 内博史, 古江増隆. 血液中ダイオキシン, PCB 類濃度測定のカロスチェック. 福岡医学雑誌. 104(4):104-109, 2013

Takashi TODAKA, Hiroshi UCHI, Hironori HIRAKAWA, Jumboku KAJIWARA, Masutaka FURUE. Development of a Newly Large-Volume Injection System for Dioxin Determinations in Blood of Yusho Patients. FUKUOKA ACTA MEDICA. 104(4):110-117, 2013

Takashi TODAKA, Hiroshi UCHI, Hironori HIRAKAWA, Yoshiko TAKAO, Jumboku KAJIWARA, Masutaka FURUE. The Changes in Dioxin Concentrations in the Blood of Yusho Patients from 2004 to 2010. FUKUOKA ACTA MEDICA. 104(4):118-127, 2013

Kazuhiro TOBIISHI, Shigeru SUZUKI, Takashi TODAKA, Hironori HIRAKAWA, Tsuguhide HORI, Jumboku KAJIWARA, Teruaki HIRATA, Takao IIDA, Hiroshi UCHI, Masutaka FURUE. Improvement of Measurement Method for Hydroxylated Polychlorinated Biphenyls (OH-PCBs) in Blood Samples using LC/MS/MS. FUKUOKA ACTA MEDICA, 104(4):128-135, 2013

雑誌：発表者氏名，論文タイトル名，発表誌名，巻号，ページ，出版年，

Kazuhiro TOBIISHI, Shigeru SUZUKI, Takashi TODAKA, Hironori HIRAKAWA, Tsuguhide HORI, Jumboku KAJIWARA, Teruaki HIRATA, Takao IIDA, Hiroshi UCHI, Masutaka FURUE. Concentration of Hydroxylated Polychlorinated Biphenyls (OH-PCBs) in the Blood of Yusho Patients in 2010. FUKUOKA ACTA MEDICA. 104(4):136-142, 2013

武田知起, 服部友紀子, 藤井美彩紀, 田浦順樹, 石井祐次, 山田英之. ダイオキシン母体曝露による胎児副腎ステロイド合成系への影響と性差. 福岡医学雑誌. 104(4):143-151, 2013

堀就英, 山本貴光, 石黒靖尚, 飯田隆雄, 梶原淳睦, 平田輝昭, 内博史, 古江増隆. 血液中 PCB 異性体分離分析におけるアルカリ分解温度の検討. 福岡医学雑誌. 104(4):152-160, 2013

太田千穂, 原口浩一, 加藤善久, 遠藤哲也, 古賀信幸. 2,2',3,4',5,5'-六塩素化ビフェニル(CB146)の in vitro 代謝の動物種差. 福岡医学雑誌. 104(4):161-169, 2013

【古江増隆】

松本伸哉, 赤羽学, 神奈川芳行, 梶原淳睦, 内博史, 古江増隆, 今村知明. 油症患者におけるダイオキシン類異性体ごとの症状ならびに異性体間の濃度と半減期の関係. 福岡医学雑誌104:78-84, 2013

梶原淳睦, 戸高尊, 平川博仙, 堀就英, 安武大輔, 宮脇崇, 飛石和夫, 高尾佳子, 平田輝昭, 内博史, 古江増隆. 血液中ダイオキシン, PCB 類濃度測定のカロスチェック. 福岡医学雑誌 104:104-109, 2013

戸高尊, 内博史, 平川博仙, 梶原淳睦, 古江増隆. 油症患者血液中ダイオキシン類分析における新しい大量注入法の検討. 福岡医学雑誌104:110-117, 2013

戸高尊, 内博史, 平川博仙, 高尾佳子, 梶原淳睦, 古江増隆. 2004 年から2010 年の期間における油症患者血液中ダイオキシン類濃度の推移. 福岡医学雑誌104:118-127, 2013

飛石和夫, 鈴木茂, 戸高尊, 平川博仙, 堀就英, 梶原淳睦, 平田輝昭, 飯田隆雄, 内博史, 古江増隆. LC/MS/MS を用いた血液試料中の水酸化ポリ塩化ビフェニル (OH-PCBs) 測定法の改良. 福岡医学雑誌104:128-134, 2013

飛石和夫, 鈴木茂, 戸高尊, 平川博仙, 堀就英, 梶原淳睦, 平田輝昭, 飯田隆雄, 内博史, 古江増隆. 2010 年度油症認定患者血液中の水酸化ポリ塩化ビフェニル (OH-PCBs) 濃度. 福岡医学雑誌 104:135-142, 2013

堀就英, 山本貴光, 石黒靖尚, 飯田隆雄, 梶原淳睦, 平田輝昭, 内博史, 古江増隆. 血液中PCB 異性体分離分析におけるアルカリ分解温度の検討. 福岡医学雑誌104:152-160, 2013

Kuwatsuka Y, Shimizu K, Akiyama Y, Koike Y, Ogawa F, Furue M, Utani A. Yusho patients show increased serum IL-17, IL-23, IL-1 β , and TNF α levels more than 40 years after accidental polychlorinated biphenyl poisoning. J Immunotoxicol. 2013 Oct 1. [Epub ahead of print]

Kohda F, Takahara M, Hachiya A, Takei K, Tsuji G, Yamamura K, Furue M. Decrease of reactive oxygen species and reciprocal increase of nitric oxide in human dermal endothelial cells by Bidens pilosa extract: a possible explanation of its beneficial effect on livedo vasculopathy. J Dermatol Sci. 2013 Oct;72(1):75-7.

Morino-Koga S, Uchi H, Tsuji G, Takahara M, Kajiwara J, Hirata T, Furue M. Reduction of CC-chemokine ligand 5 by aryl hydrocarbon receptor ligands. J Dermatol Sci. 2013 Oct;72(1):9-15.

雑誌：発表者氏名，論文タイトル名，発表誌名，巻号，ページ，出版年，

Matsumoto S, Akahane M, Kanagawa Y, Kajiwara J, Todaka T, Yasukawa F, Uchi H, Furue M, Imamura T. Individuals' half-lives for 2,3,4,7,8-penta-chlorodibenzofuran (PeCDF) in blood: Correlation with clinical manifestations and laboratory results in subjects with Yusho. *Chemosphere*. 2013 Aug;92(7):772-7.

Tsujimoto S, Ishida T, Takeda T, Ishii Y, Onomura Y, Tsukimori K, Takechi S, Yamaguchi T, Uchi H, Suzuki SO, Yamamoto M, Himeno M, Furue M, Yamada H. Selenium-binding protein 1: Its physiological function, dependence on aryl hydrocarbon receptors, and role in wasting syndrome by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Biochim Biophys Acta*. 2013 Jun;1830(6):3616-24

Li D, Takao T, Tsunematsu R, Morokuma S, Fukushima K, Kobayashi H, Saito T, Furue M, Wake N, Asanoma K. Inhibition of AHR transcription by NF1C is affected by a single-nucleotide polymorphism, and is involved in suppression of human uterine endometrial cancer. *Oncogene*. 2013 Oct 10;32(41):4950-9.

Tsukimori K, Uchi H, Tokunaga S, Yasukawa F, Chiba T, Kajiwara J, Hirata T, Furue M. Blood levels of PCDDs, PCDFs, and coplanar PCBs in Yusho mothers and their descendants: association with fetal Yusho disease. *Chemosphere*. 2013 Feb;90(5):1581-8.

【赤羽 学】

Shinya Matsumoto, Manabu Akahane, Yoshiyuki Kanagawa, Junboku Kajiwara, Takashi Todaka, Fumiko Yasukawa, Hiroshi Uchi, Masutaka Furue, Tomoaki Imamura, Individuals' half-lives for 2,3,4,7,8-penta-chlorodibenzofuran (PeCDF) in blood: Correlation with clinical manifestations and laboratory results in subjects with Yusho, *Chemosphere*, Aug 92(7):772-777, 2013

Shinya Matsumoto, Manabu Akahane, Yoshiyuki Kanagawa, Junboku Kajiwara, Hiroshi Uchi, Masutaka Furue, Tomoaki Imamura :DISTRIBUTION OF PENTA-CHLORODIBENZOFURAN (PECDF) HALF LIVES IN YUSHO PATIENTS. *Dioxin* 2013

【宇谷厚志】

Kuwatsuka 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 TNFalpha levels more than 40 years after accidental polychlorinated biphenyl poisoning. *J Immunotoxicol*: Epub ahead of print, 2013.

鍛塚大, 小池雄太, 清水和宏, 宇谷厚志: 油症認定患者におけるIL-21, TGF-βの検討. *福岡医学雑誌* 104(4): 88-90, 2013.

小池雄太, 鍛塚大, 清水和宏, 宇谷厚志: 油症認定患者における、制御性T細胞産生サイトカインIL-10, IL-35の検討. *福岡医学雑誌* 104(4): 91-94, 2013.

【内 博史】

Morino-Koga S, Uchi H, Tsuji G, Takahara M, Kajiwara J, Hirata T, Furue M. (2013) Reduction of CC-chemokine ligand 5 by aryl hydrocarbon receptor ligands. *J. Dermatol. Sci.* 72:9-15.

Matsumoto S, Akahane M, Kanagawa Y, Kajiwara J, Todaka T, Yasukawa F, Uchi H, Furue M. (2013) Individuals' half-lives for 2,3,4,7,8-penta-chlorodibenzofuran (PeCDF) in blood: Correlation with clinical manifestations and laboratory results in subjects with Yusho. *Chemosphere*. 92:772-777.

Tobiishi K, Suzuki S, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Kajiwara J, Hirata T, Iida T, Uchi H, Furue M. (2013) Concentration of hydroxylated polychlorinated biphenyls (OH-PCBs) in the blood of Yusho. *Fukuoka. Igaku. Zasshi*. 104:136-142.

Todaka T, Uchi H, Hirakawa H, Takao Y, Kajiwara J, Furue M. (2013) The changes in dioxin concentrations in the blood of Yusho patients from 2004 to 2010. *Fukuoka. Igaku. Zasshi*. 104:118-127.

雑誌：発表者氏名，論文タイトル名，発表誌名，巻号，ページ，出版年，

Todaka T, Uchi H, Hirakawa H, Takao Y, Kajiwara J, Furue M. (2013) Development of a newly large-volume injection system for dioxin determinations in blood of Yusho patients. *Fukuoka Igaku Zasshi*. 104:110-117.

Tsujimoto S, Ishida T, Takeda T, Ishii Y, Onomura Y, Tsukimori K, Takechi S, Yamaguchi T, Uchi H, Suzuki SO, Yamamoto M, Himeno M, Furue M, Yamada H. (2013) Selenium-binding protein 1: Its physiological function, dependence on aryl hydro-carbon receptors, and role in wasting syndrome by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Biochim. Biophys. Acta*. 1830:3616-3624.

Tsukimori K, Uchi H, Tokunaga S, Yasukawa F, Chiba T, Kajiwara J, Hirata T, Furue M. (2013) Blood levels of PCDDs, PCDFs, and coplanar PCBs in Yusho mothers and their descendants: association with fetal Yusho disease. *Chemosphere*. 90:1581-1588.

Tsukimori K, Yasukawa F, Uchi H, Furue M, Morokuma S. (2013) Sex ratio in two generations of the Yusho cohort. *Epidemiology*. 23:349-350.

Tsuji G, Takahara M, Uchi H, Matsuda T, Chiba T, Takeuchi S, Yasukawa F, Moroi Y, Furue M. (2013) Identification of ketoconazole as an AhR-Nrf2 activator in cultured human keratinocytes: the basis of its anti-inflammatory effect. *J. Invest. Dermatol*. 132:59-68.

【古賀信幸】

太田千穂，原口浩一，加藤善久，遠藤哲也，古賀信幸，2,2',3,4',5,5'-六塩素化ビフェニル(CB146)の in vitro 代謝の動物種差. *福岡医誌*, **104**(4), 161-169 (2013).

C. Ohta, K. Haraguchi, Y. Kato, T. Endo, O. Kimura, N. Koga, In vitro metabolism of 2,2',4,4',5-pentachlorobiphenyl (CB99) by rat and guinea pig liver microsomes. *Organohalogen Compounds*, **75**, 1475-1478 (2013).

Y. Kato, M. Onishi, K. Haraguchi, S. Ikushiro, C. Ohta, N. Koga, T. Endo, S. Yamada and M. Degawa, A possible mechanism for 2,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl-mediated decrease in serum thyroxine level in mice. *Biol. Pharm. Bull.*, **36**(10), 1594-1601 (2013).

O. Kimura, C. Ohta, N. Koga, K. Haraguchi, Y. Kato, and T. Endo, Carrier-mediated uptake of nobiletin, a citrus polymethoxyflavonoid, in human intestinal Caco-2 cells. *Food Chem.*, **154**, 145-150 (2014).

【月森清巳】

Tsujimoto S, Ishida T, Takeda T, Ishii Y, Onomura Y, Tsukimori K, Takechi S, Yamaguchi T, Uchi H, Suzuki SO, Yamamoto M, Himeno M, Furue M, Yamada H. Selenium-binding protein 1: its physiological function, dependence on aryl hydrocarbon receptors, and role in wasting syndrome by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1830(6):3616-24.

【辻 博】

辻 博：油症における特異抗核抗体の検討. *福岡医学雑誌* 104 : 73-77, 2013.

【平田輝昭（福岡県保健環境研究所）】

梶原淳睦. 戸高 尊. 平川博仙. 堀 就英. 安武大輔. 宮脇 崇. 飛石和大. 高尾佳子. 平田輝昭. 内 博史. 古江増隆. 血液中ダイオキシン、PCB濃度測定のカロスチェック. *福岡医学雑誌*. 2013. 104(4). 104-109.

Todaka T, Uchi H, Hirakawa H, Kajiwara J, Furue M. Development of a newly large-volume injection system for dioxin determinations in blood of Yusho patients. *Fukuoka Igaku Zasshi*. 2013 Apr. 104(4). 110-117

Todaka T, Uchi H, Hirakawa H, Takao Y, Kajiwara J, Furue M. The changes in dioxin concentration in blood of Yusho patients from 2003 to 2010. *Fukuoka Igaku Zasshi*. 2013 Apr. 104(4). 118-127

雑誌：発表者氏名，論文タイトル名，発表誌名，巻号，ページ，出版年，

Tobiishi K, Suzuki S, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Kajiwara J, Hirata T, Iida T, Uchi H, Furue M. Improvement of measurement method for hydroxylated polychlorinated biphenyls (OH-PCBs) in blood samples using LC/MS/MS. *Fukuoka Igaku Zasshi*. 2013 Apr. 104(4). 128-135

Tobiishi K, Suzuki S, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Kajiwara J, Hirata T, Iida T, Uchi H, Furue M. Concentration of hydroxylated polychlorinated biphenyls (OH-PCBs) in the blood of Yusho patients in 2010. *Fukuoka Igaku Zasshi*. 2013 Apr. 104(4). 136-142

堀 就英. 山本貴光. 石黒靖尚. 飯田隆雄. 梶原淳睦. 平田輝昭. 内 博史. 古江増隆. 血液中PCB異性体分離分析におけるアルカリ分解温度の検討. *福岡医学雑誌*. 2013. 104(4). 152-160.

【山田英之】

Tsujimoto S, Ishida T, Takeda T, Ishii Y, Onomura Y, Tsukimori K, Takechi S, Yamaguchi T, Uchi H, Suzuki SO, Yamamoto M, Himeno M, Furue M, Yamada H. Selenium-binding protein 1: its physiological function, dependence on aryl hydrocarbon receptors, and role in wasting syndrome by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Biochim. Biophys. Acta*, 1830: 3616-3624, 2013.

武田知起, 服部友紀子, 藤井美彩紀, 田浦順樹, 石井祐次, 山田英之.
ダイオキシン母体曝露による胎児副腎ステロイド合成系への影響と性差. *福岡医学雑誌*, 104 (4): 143-151, 2013.

Takeda T., Fujii M., Hattori Y., Yamamoto M., Shimazoe T., Ishii Y., Himeno M., Yamada H.
Maternal exposure to dioxin imprints sexual immaturity of the pups through fixing the status of the reduced expression of expression of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone. *Mol. Pharmacol.*, 85: 74-82, 2014.

【吉村俊朗】

吉村俊朗, 川崎涼子, 吉村俊祐, 宮崎禎一郎, 徳田昌紘, 向野晃弘, 米澤武人：【油症と PCB 及びダイオキシン関連化合物に関する研究 報告集 第 24 集】長崎県カネミ油症検診者の血清尿酸値. *福岡医学* 104(4):95-99,2013

