

平成29年度全国油症治療研究班会議より〔その2〕

ダイオキシン類による健康影響について研究しています。

九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学分野）の大久保佑美先生は、認定患者さんと未認定の方のIL-12とIFN- γ について解析されました。

＜報告内容＞

NK細胞（ナチュラル・キラー細胞）はがん細胞やウイルスに感染した細胞を傷害し、人間の体を守っている免疫担当細胞です。昨年の検討において、認定患者さんではNK細胞の相対割合（%）が健常人と比較して高いことがわかりました。この原因を明らかにするため、NK細胞の数に影響を与えるとされるサイトカインIL-12と、NK細胞が産生するサイトカインIFN- γ について、認定患者さん（31名）と未認定の方（31名）で比較しました。その結果、IL-12に有意差はないものの増加傾向がみられ、IFN- γ は患者さんで有意に低値でした（ $p=0.0056$ ）。なお、これらの値と血液中ダイオキシン濃度との間に関連はみられませんでした。この結果より、患者さんの免疫応答が変動している可能性が考えられました。

油症の病態解明のため研究を行っています。

九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学専攻分野の武田知起先生は、妊娠期のダイオキシン類曝露による育児期のプロラクチン低下が、母子にどのように影響するかについて検討されました。

＜報告内容＞

我々は昨年までに、強毒性ダイオキシンである2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) を妊娠動物に投与すると、子育てホルモンであるプロラクチンが低下し、母の育児行動が抑制されることを報告しました。プロラクチンは、乳腺の発育や母乳の産生においても重要な役割を持つため、今年度の研究ではまずこの影響について検討しました。その結果、妊娠中にTCDDに曝露すると、乳腺の発達、母乳量、母乳成分に影響があり、これらが児の発育障害を起こす可能性を見出しました。さらに、ダイオキシン毒性に重要であるダイオキシン類受容体（aryl hydrocarbon receptor, AHR）を持たないラットを用いた解析により、TCDDがこのAHRを介して母のプロラクチン低下と子

育て行動の抑制を引き起こすことが明らかになりました。

九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学専攻分野の石井祐次先生は、2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuranによる酸化ストレス惹起とそれによる肝障害のメカニズムについて検討されました。

＜報告内容＞

本研究では、油症原因物質2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (PenCDF) による酸化ストレスとそれによる肝障害のメカニズムについて検討しました。その結果、PenCDF 5 mg/kgを経口で1回投与したマウスの肝臓組織のS9分画において、高レベルの過酸化水素が検出され、肝障害の指標である血中ALTおよびASTも有意に増加しました。PenCDFは、低用量ではシトクロムP450 1a2 (Cyp1a2) と特異的に結合して毒性が軽減されるものの、そのキャパシティーを超えたPenCDF用量ではCyp1a1のuncouplingが起こり、過酸化水素が作られます。これが肝障害の主たる原因となると推定されました。

中村学園大学栄養科学部の古賀信幸先生は、PCB182異性体の肝ミクロゾームにおける代謝について検証されました。

＜報告内容＞

七塩素化体のPCB182はヒト組織中から全く検出されていません。おそらく速やかに代謝・排泄されるためと思われます。そこで、この点を確認するため、ラット、モルモット、ヒト肝ミクロゾーム (Ms) によるPCB182の代謝を調べました。その結果、PCB182はいずれの動物肝によっても3'-OH体へ代謝されることが明らかとなりました。その生成量は、ラット未処理Msで痕跡程度、モルモット未処理Msで19 pmol/hr/mg protein、ヒトMsで14 pmol/hr/mg proteinでした。次に、phenobarbital (PB) 前処理Msで調べると、その生成量は、ラットで1,370 pmol/hr/mg proteinと著しく増加しました。また、モルモットでも未処理の1.4倍に増加しました。これらの結果から、PCB182は、これまでに報告された七塩素化体のPCB187やPCB183と比べ、より速く代謝されること、また、PB誘導性のCYP2B酵素によって代謝されることが示唆されました。

裏面もお読みください。→

油症の治療開発研究を行っています。

九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センターの三苦千景先生は、桂枝茯苓丸を用いた治療の有効性について報告されました。

<報告内容>

桂枝茯苓丸は冷え症、頭痛などに対する治療薬として使用されている漢方薬です。これまでの研究で、ヒト表皮細胞に桂皮（けいひ）や、桂皮の主成分のシナムアルデヒドを加えると、ダイオキシン類受容体（AHR）の活性が阻害され、抗酸化作用を発揮することが明らかになりました。そこで、桂枝茯苓丸は油症の症状もやわらげるとわれ、福岡県、長崎県の52名の方を対象に桂枝茯苓丸を3カ月間内服する臨床試験を行いました。その結果、全身倦怠感、皮膚症状や呼吸器症状の一部が改善し、生活の質も向上しました。さらに、内服後には血液中一酸化窒素の濃度が上昇し、血液の流れの改善を裏付ける結果でした。桂枝茯苓丸は油症の治療薬の一つになると考えられます。

中村学園大学栄養科学部の太田千穂先生は、メトキシイソフラボンがどの程度の抗酸化活性作用を有するのかを検討されました。

<報告内容>

大豆には機能性成分として有名なイソフラボン（ゲニステイン、ダイゼイン、グリシテイン）が含まれています。「カネミ油症の手引き」の中で、その摂取が推奨されています。本研究では、昨年引き続き、豆類の微量成分で、機能性表示食品の成分の一つでもあるメトキシイソフラボン（テクトリゲニン）に注目し、ラット肝による代謝と代謝物の抗酸化活性を調べました。その結果、昨年のグリシテイン、バイオカニンAおよびフォルモノネチンと同様、主代謝物として、一水酸化体や一脱メチル化体が生成されました。また、抗酸化活性は、代謝物を多く含む方がより大きく寄与することが示唆されたことから、これらの成分が体内に吸収され、肝臓で代謝物が生成されることから、抗酸化活性を発揮する食品の一つとして大豆食品（豆乳、きなこ、発酵食品など）は有効です。

九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学専攻分野の武田知起先生は、ダイオキシン毒性に対する拮抗薬の創出を目指して、テトラフルオロジベンゾ-p-ジオキシン（TFDD）の毒性と有効性について検討されました。

<報告内容>

我々は、ダイオキシン毒性に対する拮抗薬の創出を目指して、テトラフルオロジベンゾ-p-ジオキシン（TFDD）の毒性と有効性を検討しました。雄ラットにTFDDを単回経

口投与し、投与1日、7日後における体重変化、臓器重量とダイオキシンにより誘導される遺伝子、cytochrome P450（CYP）1A1の発現水準を測定しました。その結果、TFDDはダイオキシンのような毒性作用を全く示しませんでした。また、ヒト乳癌細胞に対して、ダイオキシンと共にTFDDを併用処理した結果、CYP1A1の発現誘導は高濃度のTFDDによって顕著に抑制されました。これらの結果から、TFDD自身は低毒性で、かつダイオキシン毒性に対して拮抗しうることが示されました。

九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学専攻分野の石井祐次先生は、 α -リポ酸はダイオキシン曝露による胎児発育障害を軽減させる可能性があることを明らかにされました。

<報告内容>

これまでの実験動物を用いた一連の研究により、妊娠期にダイオキシンに曝露すると、胎児のホルモンレベルが抑制され、出生後の発育が障害されることを報告してきました。これらの結果に基づいて有効な治療薬を探索し、サプリメントなどに含まれる α -リポ酸に着目しました。 α -リポ酸は体内でエネルギーを作るために不可欠な栄養素です。ダイオキシンに曝露した母ラットに α -リポ酸を与えると、胎児で障害されているエネルギー状態が改善しました。さらに、 α -リポ酸はダイオキシン曝露による胎児の葉酸代謝の異常に対しても、改善効果がある可能性を見出しました。

お知らせ

体操DVD、パンフレットを作成しました。

これまでの聞き取り調査で、転倒等による骨折や、関節の痛みの訴えが多くあったため、油症センターではこれらの予防のため、体操DVD、パンフレットを作成いたしました。座ったままでできる体操です。体操DVD、パンフレットについてご興味のある方、さらに詳しい説明をお聞きになりたい方は、九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター（092-642-5211）へお電話ください。折り返しこちらからお電話いたします。



問い合わせ先：全国油症治療研究班 班長 古江 増隆（ふるえ ますたか）
〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1 九州大学医学部皮膚科教室
TEL 092-642-4206/FAX 092-642-5600