

平成30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。

九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学分野の石井祐次先生は、ダイオキシン類曝露が性腺刺激ホルモン放出ホルモンに与える影響について検討されました。

＜報告内容＞

私たちの研究室では、ラットを用いたこれまでの研究により、妊娠期の2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) 曝露によって出生児にみられる性未成熟の一端が、出生後の成長過程で定着する視床下部性腺刺激ホルモン放出ホルモン (gonadotropin-releasing hormone, GnRH) の発現低下に起因することを見出しています。そこで、この機序を明らかにするため、児の発達期のGnRHニューロンに対するTCDDの影響を検証しました。その結果、TCDDに曝露した母体から出生した児においては、双極性GnRHニューロンが選択的に減少してい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分野の石井祐次先生は、妊娠期のダイオキシン曝露が胎児の成長ホルモンに及ぼす影響について検討されました。

＜報告内容＞

2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) の妊娠期曝露が胎児期の成長ホルモン (GH) 合成低下を引き金として、成長後にまで低発育体質を定着させるという新たな仮説のもと研究を展開しました。その結果、低体重・低身長や学習記憶能力低下ならびに骨形成異常などの様々な発育障害が、胎児期の一過性のGHレベルの低下に起因することを突き止めることができました。さらに、TCDDは胎児脳下垂体においてGH産生細胞数を減少させ、本ホルモンの合成を抑制すること、ならびにこれの新規標的因子も見出しました。

油症の病態解明のため研究を行っています。

熊本保健科学大学リハビリテーション学科の申 敏哲先生は、ベンゾピレンが感覚神経に及ぼす影響を検討されました。

＜報告内容＞

行動学的手法、電気生理学的手法、分子生物学的手法を用いてベンゾピレンを投与したラットと正常ラットを比較検討しました。その結果、VON-FREY式刺激装置を用いた感覚変化の検討では、ベンゾピレン投与群で時間経過とともに閾値低下による逃避反応の促進と、閾値上昇による逃避反応の遅延がみられました。行動実験終了後、ラットの後根神経節標本を作製し、活動電位の伝導速度を比較したところ、ベンゾピレン投与ラットの閾値低下群、閾値上昇群ともに後根神経節のAβ線維で伝導速度の低下がみられました。また、Aβ線維の伝導速度の低下と脱髄の関係を検討するためにmyelin basic protein (MBP) を測定した結果、正常ラット群に対し、ベンゾピレン投与群で若干のMBP低下がみられましたが有意差はありませんでした。これらの結果から、ベンゾピレン投与は触・圧覚を伝えるAβ線維に影響を及ぼし、活動電位の伝導速度を低下させることでしびれ感や感覚の鈍麻等を引き起こした可能性が示唆されました。しかし、Aβ線維の伝導速度の低下と髄鞘の関係はさらなる検討が必要であります。

中村学園大学栄養科学部の太田千穂先生は、PCB異性体の代謝について検討されました。

＜報告内容＞

2,4,6-三塩素置換ベンゼンを有するPCB異性体の1つであるPCB188につき、ラット肝ミクロゾーム (Ms) による代謝を調べました。その結果、フェノバルビタール (PB) 前処理ラット肝Msでのみ、2種類の代謝物 (M1、M2) が生成されました。ガスクロマトグラフィー質量分析法の結果、両代謝物はいずれも、メチル化体が分子量422であることから、一水酸化体であることが示唆されました。次に、予想代謝物を合成して比較したところ、M1は3'-水酸化体と一致しました。以上の結果より、PCB188は、2,4,6-三塩素置換ベンゼンを有するPCB182と同様に、PB誘導性のCYP2B酵素 (ラットCYP2B1) により、容易に3'位が水酸化されることが明らかになりました。

九州大学病院皮膚科の辻 学先生は、ダイオキシン類による環境汚染とアトピー性皮膚炎などのアレルギー性疾患との関連性について検討されました。

裏面もお読みください。→

<報告内容>

近年の研究で、皮膚にダイオキシン類の受容体である芳香族炭化水素受容体 (Aryl Hydrocarbon Receptor, AHR) を過剰に発現したマウスでは、アトピー性皮膚炎様の皮膚症状が現れ、さらに大気汚染物質への曝露によって、より重い皮膚症状を呈することが報告されています。これによって、ダイオキシン類によるAHR活性化がアトピー性皮膚炎の発症に関与する可能性が示唆され、注目を集めています。一方で、我々は、紫外線によって体内に生成されるFICZ (6-Formylindolo [3,2-b] carbazole) や植物由来のタール成分であるグリテールが、同じくAHRを活性化物質でありながら、逆にアトピー性皮膚炎による症状を寛解させることを明らかにしました。またこれらの物質が、アトピー性皮膚炎で活性化されるシグナル経路をしていることを、細胞を用いた研究で明らかにしました。さらに、2009年、2011年に報告した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値に関する研究では、いずれも油症患者さんと健常人の間に有意な差を認めませんでした。ダイオキシン類による生体への影響とアレルギー性疾患の発症との因果関係については、さらなる検討が必要です。

油症の治療開発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分野の石井祐次先生は、TFDDがダイオキシンの毒性を軽減する化合物であるかどうかを検証されました。

<報告内容>

2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) の塩素をフッ素に置換した2,3,7,8-tetrafluorodibenzo-p-dioxin (TFDD) が、ダイオキシン毒性に対して拮抗するかどうかを動物実験にて検証しました。これまでの実験により、1) TFDDは生体影響が小さいこと、2) 培養細胞においては、TCDDの200倍以上の高濃度であれば、TFDDはTCDDによる遺伝子発現誘導に対して拮抗することを見出しています。そこで、妊娠期ラットに低用量TCDDを曝露し、次世代に生じる毒性に対するTFDDの拮抗作用を検証しました。その結果、1日1回TFDDを併用する条件においては、TCDDによる次世代毒性は軽減しませんでした。

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、油症における皮膚症状の研究について報告されました。

<報告内容>

皮膚の膠原線維は線維芽細胞により合成され、matrix metalloproteinase (MMP) により分解されます。紫外線、ダイオキシン類ともに芳香族炭化水素受容体 (AHR) を活

性化します。長期間にわたり紫外線に曝露された皮膚では膠原線維の量が減る“光老化”が生じ、ダイオキシン類曝露では強い皮膚症状がみられます。しかし、光老化のメカニズムについてはまだ十分に解明されていません。そこで本研究では、紫外線曝露により皮膚内で生成され、AHRを強力に活性化するFICZ (6-Formylindolo [3,2-b] carbazole) に着目し、ヒト皮膚線維芽細胞を用いて光老化の機序を検証しました。その結果、FICZはヒト線維芽細胞において、1) AHR以外の経路により膠原線維の合成を抑制し、2) AHR経路に依存してMMP-1の発現を増加する、2つの作用により光老化を誘導する内因性物質であることが分かりました。さらなる検証は必要ですが、AHRを活性化する桂枝茯苓丸などの漢方薬が光老化を改善するかもしれません。

九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野の冬野洋子先生は、ペリルアルデヒドの油症治療薬としての可能性について検討されました。

<報告内容>

ベンゾピレンなどの環境汚染物質は、皮膚の角化細胞に発現する芳香族炭化水素受容体 (AHR) を介して活性酸素 (ROS) を産生し酸化ストレスを与えます。抗酸化機構の主要転写因子NRF2を活性化し、HO1などの抗酸化酵素を誘導する化合物はこの作用に拮抗します。我々は、ヒト角化細胞を用いて、シソの主成分であるペリルアルデヒドが、1) ベンゾピレン誘導性のAHR活性化とROSの産生を抑制すること、2) ベンゾピレン/AHRを介したCCL2の産生を抑制すること、さらに3) NRF2/HO1抗酸化経路を活性化することを明らかにしました。ペリルアルデヒドは、酸化ストレスに関連した炎症性皮膚疾患および油症患者さんの症状を緩和する治療薬になる可能性が示されました。

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などで、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、油症センターでもこれらの予防について考え、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 092-642-5582/FAX 092-642-5600