九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

長崎県油症患者における制御性T細胞(Treg細胞)の検討

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

鍬塚，大
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学

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

https://doi.org/10.15017/1518355

出版情報：福岡醫學雜誌. 106 (5), pp.124-126, 2015-05-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：

福岡医誌　106(5)：124―126，2015

長崎県油症患者における制御性 T 細胞（Treg 細胞）の検討

[1)]九州大学病院 油症ダイオキシン研究診療センター
[2)]長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 皮膚病態学

峯　嘉子[1)]，鍬塚　大[2)]，宇谷厚志[2)]

Serum Levels of Regulatory T Cell in the Yusho Patients

Yoshiko Mine[1)], Yutaka Kuwatsuka[2)] and Atsushi Utani[2)]

[1)]Research and Clinical Center for Yusho and Dioxin, Kyushu University Hospital
[2)]Department of Dermatology, Graduate School of Medical Sciences, Nagasaki University

Abstract

Dioxin and dioxin-like compounds receptor (Ahr) mainly expressed on the surface of regulatory T (Treg) cell and Th17 cell could regulate immunological functions in the Yusho patients. We prospectively analyzed data obtained in a total of 56 cases of Yusho, which include patients identified ('Nintei') or non-identified ('Minintei') or identified as a family member, at the annual health check in 2014. The number of Treg cell showed lower among identified patients compared with non-identified group or family identified group (p = 0.4184 and p= 0.291, respectively). There was also a strong correlation between serum levels of neutral fat and the number of Treg cells (p=0.0313). These results suggest that Treg cell plays a principal role in the immune response among Yusho patients.

Key words：Yusho・Treg・Neutral fat

は　じ　め　に

油症発生から 40 年以上が経過し，激烈な皮膚症状，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（PCBs），polychlorinated quarterphenyls（PCQs）及び polychlorinated dibenzofurans（PCDFs）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として知られる 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)]，T 細胞においては Th17 細胞，Treg 細胞（制御性 T 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，Treg 細胞から産生されるサイトカインである CTLA4，IL-10，IL-35 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．）

Treg 細胞（制御性 T 細胞）は免疫応答の抑制的制御を司る T 細胞の一種であり，免疫応答機構の過剰な免疫応答を抑制するためのブレーキの役割を果たす．油症患者の免疫機能についてさらに検討を進めるべく，今回我々は，血清中の Treg 細胞に注目し，油症患者における血清 Treg 細胞数や，血清中の各種項目との関連について検討を行った．

Correspondence author : Atsushi Utani, MD, PhD
Professor and Chairman, Department of Dermatology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, 1-12-4 Sakamoto, Nagasaki 852-8523, Japan.

実　験　方　法

①サンプル：2014 年 7 月に施行された長崎県油症検診五島玉之浦地区受診者のうち，同意を得られた受診者 56 名を対象とした．油症患者中，認定患者 45 名，家族認定 8 名，未認定患者 3 名であった．検診時に採血し，分離した後血球を取り出した．

② Treg 細胞数の測定：分離した血球からフローサイトメトリーを用いて Treg 細胞数を測定した．

③各種採血数値との相関：それぞれの採血各種項目（血算，生化学）と Treg 細胞数の相関を測定した．

④統計的処理：測定した Treg 値の統計的処理に，年齢や性別との関連については Mann-Whitney の U 検定を，各種項目と Treg 細胞数の相関には Spearman の順位相関係数の検定を使用した．

実　験　結　果

長崎県の油症検診受診者 56 名において，認定患者 45 名，未認定患者 3 名および家族認定 8 名の平均年齢は各々 67.84 ± 12.44 歳，73.00 ± 4.359 歳および 63.63 ± 11.24 歳で有意差はなかった．それぞれの群における血清中 Treg 細胞数は認定患者（N）51.93 ± 25.4/μl，未認定患者（Mi）58.89 ± 19.48/ μl，家族認定（Familiy）62.49 ± 25.79/μl であった（図 1）．性別と Treg 細胞数の相関をみたところ Treg 数は男性で 57.55 ± 25.21/μl，女性で 48.65 ± 23.72/μl であり，やや男性で高値であったが，有意差はなかった（図 2）．年齢と Treg 細胞値の相関は認めなかった．中性脂肪値と Treg 細胞間の関係は，中性脂肪値が高い人ほど，Treg 細胞数が高い傾向がみられ，統計上の有意差を認めた（r=0.2881, p=0.0313）（図 3）．総コレステロール値と Treg 細胞数の相関はみられなかった．つづいて赤血球，ヘマトクリット，総蛋白，腎機能（クレアチニン値），尿酸，HbA1c と Treg 細胞値に関し検討を行ったが相関は認められなかった．

考　　察

ダイオキシンレセプターである Ahr は免疫系において重要な役割を担っている．Ahr が Th17

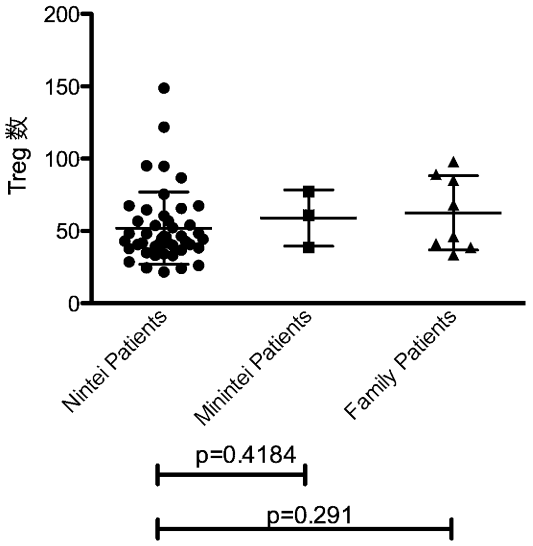

図 1　油症患者血清中の Treg 細胞数（認定患者（Nintei），未認定患者（Minintei），家族認定（Family））

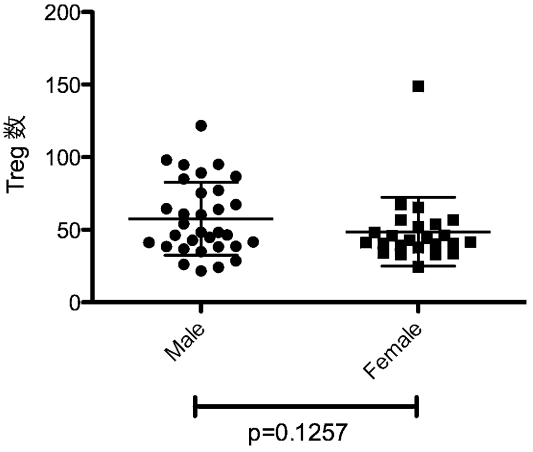

図 2　性別による Treg 細胞数の比較

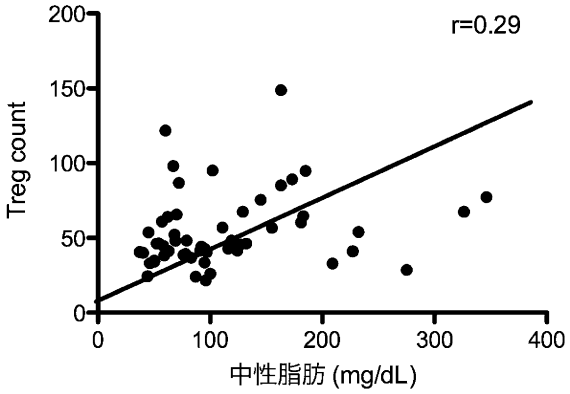

図 3　中性脂肪と Treg 細胞の関係

細胞やTreg細胞の分化，Th1/Th2細胞の分化バランスを調整していることが以下のように報告されている．In vitroでTCDDはTregとTh17細胞の分化を促進している[3]．Ahrはダイオキシンと結合したのち，免疫抑制をおこすことが知られており，とくにTregやTh17細胞の分化に重要である[5)6)]．

今回の研究で，油症患者は非認定患者と比較し，有意ではないもののTreg細胞数が低値であった．これまで当科で行った実験でTreg細胞由来サイトカインであるCTLA4，IL-10，IL-35が高値であったことから考えると矛盾した結果と言える．その理由として，①油症認定患者に比べ，非認定患者のサンプル数が少なかったこと，②非認定患者も認定はされていないものの，カネミ油症事件当時にカネミオイルを摂取していた可能性のある人である，ことが考えられる．

一方，血清中性脂肪値が高い人ほどTreg細胞数が有意に高いという結果から，中性脂肪が高い人ほどAhrを介したTreg細胞への分化が誘導されている可能性が示された．血清中性脂肪の高値が脂肪肝の発生リスクであることを考慮すると，脂肪肝による肝臓でのAhrの発現上昇や，血清中性脂肪がAhrによるTreg細胞の分化を直接誘導している可能性がある．

免疫応答は様々な疾患の発症リスクと関連するものであり，今後も油症患者におけるTreg細胞やTh17細胞の働きについてさらなる検討が必要であると考える．

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Treg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．

尚，当研究は長崎大学病院倫理審査委員会にて承認を受けて実施した（承認番号14062379，2014/6/30承認）．

謝　　辞

血算，生化学データを提供して頂いた長崎県環境保健研究センターの方々，ならびにフローサイトメトリー解析を行って頂いた長崎大学病院検査部の方々にこの場をかりて御礼申し上げます．

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 : 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 : 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 USA 105 : 9721-9726, 2008.
4) Kramer JM , Gaffen SL : Interleukin-17 : a new paradigm in inflammation, autoimmunity, and therapy. J Periodontol 78 : 1083-1093, 2007.
5) Quintana FJ, Basso AS, Iglesias AH, Korn T, Farez MF, Bettelli E : Control of T(reg) and T(H) 17 cell differentiation by the aryl hydrocarbon receptor. Nature 453 : 65-71, 2008.
6) Mezrich JD, Fechner JH, Zhang X, Johnson BP, Buringham WJ, Bradfield CA. An interaction between kynurenine and the aryl hydrocarbon receptor can generate regulatory T cell J immurol 185(6) : 3190-3198, 2010.

(Received for publication March 13, 2015)