

感覚評価を用いたベンゾピレン投与ラットに対する ケイヒの効果検討

申, 敏哲
熊本保健科学大学保健科学部リハビリテーション学科

行平, 崇
熊本保健科学大学保健科学部リハビリテーション学科

小牧, 龍二
熊本保健科学大学保健科学部リハビリテーション学科

福永, 貴之
九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学分野

他

<https://doi.org/10.15017/4483205>

出版情報：福岡醫學雑誌. 112 (2), pp.155-163, 2021-06-25. Fukuoka Medical Association
バージョン：
権利関係：



感覚評価を用いたベンゾピレン投与ラットに対するケイヒの効果検討

¹⁾熊本保健科学大学 保健科学部 リハビリテーション学科

²⁾帝京大学福岡医療技術学部 理学療法学科

³⁾リハビリテーションセンター 熊本回生会病院

⁴⁾くまもと南部広域病院

⁵⁾医療法人社団温故会 直方中村病院

申 敏 哲¹⁾, 行 平 崇¹⁾²⁾, 小 牧 龍 二¹⁾³⁾, 福 永 貴 之¹⁾⁴⁾,
田 中 哲 子¹⁾, 土 井 篤¹⁾, 吉 村 恵⁵⁾

Effect of Cinnamon on Benzo[a]pyrene-Treated Rats using Quantitative Threshold Evaluation

Min-Chul SHIN¹⁾, Takashi YUKIHIRA¹⁾²⁾, Ryuji KOMAKI¹⁾³⁾, Takayuki FUKUNAGA¹⁾⁴⁾,
Tetsuko TANAKA¹⁾, Atsushi DOI¹⁾ and Megumu YOSHIMURA⁵⁾

¹⁾*Department of Rehabilitation, Faculty of Health Sciences, Kumamoto Health Science University, Kumamoto, Japan*

²⁾*Department of Physical Therapy, Teikyo University Faculty of Fukuoka Medical Technology, Fukuoka, Japan*

³⁾*Rehabilitation Center Kumamoto Kaiseikai Hospital, Kumamoto, Japan*

⁴⁾*Kumamoto Southern Regional Hospital, Kumamoto, Japan*

⁵⁾*Nogata Nakamura Hospital, Fukuoka, Japan*

Abstract

In this study, we investigated the effect of cinnamon on rats treated with benzo[a]pyrene. The investigations were performed using quantitative threshold evaluations with three different sensory stimuli at 5 Hz, 250 Hz, and 2,000 Hz, by measuring oxidative stress/antioxidants, and using Western blotting for components of the associated pathways. We found that no significant threshold change could be observed after a single dose of electrical stimulation frequencies of 5 Hz and 250 Hz during benzo[a]pyrene acute poisoning in rats. The electrical stimulation frequency of 2,000 Hz resulted in an increase in the sensory threshold of benzo[a]pyrene-treated rats. However, this increase in the threshold tended to be suppressed by the administration of cinnamon. A significant improvement in the oxidative stress state was observed among the cinnamon-treated rats compared with the benzo[a]pyrene-treated rats. The western blot analysis revealed that the decreased expression of myelin-associated glycoprotein (MAG) and the increased expression of cytochrome P450 (P450) 1A1 (CYP1A1) in the benzo[a]pyrene-treated rats were inhibited and increased upon cinnamon administration, respectively. However, there was no significant difference between the groups in terms of the expression of myelin basic protein (MBP). Administration of 3 mg/kg cinnamon, which was effective in benzo[a]pyrene single dose rats, slightly improved the sensory threshold, oxidative stress state, CYP1A1, MBP, and MAG protein expression in the rats exposed to benzo[a]pyrene for 2 weeks, but with no significant difference. These results indicate that the administration of benzo[a]pyrene may lead to paresthesia by causing demyelination due to its toxicity on A β fibers that transmit

Corresponding author : Min-Chul SHIN

Laboratory of Neuroscience, Kumamoto Health Science University, Izumimachi 325 Kumamoto, Japan 861-5533

Tel : +81-96-275-2111 Fax : +81-96-245-2175

E-mail : karosu94@kumamoto-hsu.ac.jp

tactile and pressure sensations. In addition, the administration of cinnamon may also improve paresthesia by suppressing AHR activation and oxidative stress. However, it has been suggested that the effective intake concentration and duration of exposure to cinnamon may differ depending on the duration of exposure to benzo[a]pyrene.

Key words : benzo[a]pyrene, sensory threshold, cinnamon, arylhydrocarbon receptor

はじめに

ダイオキシン類化合物による複合中毒であるカネミ油症患者は、現在でも様々な後遺症で苦しんでいる¹⁾。特に、一部の患者では末梢の感覚鈍麻やしびれ感、自律神経失調症等の末梢神経障害および中枢神経障害等が報告されている^{2)~4)}。近年、ベンゾピレン（ダイオキシン類似化合物）を用いた動物実験の結果、ベンゾピレン投与ラットで末梢のしびれ感等に関連する A β 神経線維の伝導速度が低下していることが確認された。A β 線維の伝導速度の緩徐化は、末梢のしびれ感と関係が有ると報告されている⁵⁾。ベンゾピレンの様なダイオキシン類の毒性の大半は、芳香族炭化水素受容体（arylhydrocarbon receptor, 以下 AHR）を介して発揮されることが報告されている。また、Uchi ら⁶⁾はその AHR の活性を様々な植物成分や生薬で抑制させることが出来ると報告している。特に、ケイヒの主成分であるシンナムアルデヒドが AHR 活性を阻害するとともに、抗酸化ストレス作用を発揮することが明らかになっている。近年我々は、ベンゾピレン投与ラットにケイヒを投与してその効果を検討した結果、ケイヒの投与がベンゾピレン投与ラットの感覚異常を改善させる可能性を確認した。しかし、そのケイヒの効果やメカニズムはまだ明らかではない。そこで本実験では、ベンゾピレン単回投与によるベンゾピレン急性中毒ラットとベンゾピレンを2週間連続暴露させたラットにケイヒを投与し、5 Hz, 250 Hz, 2,000 Hz の正弦波感覚刺激による定量的閾値評価法、酸化ストレス・抗酸化力測定法、Western blot 法を用いて、ベンゾピレン投与ラットの感覚異常に対するケイヒの効果を、より明確にすることを目的とした。

実験方法

1. 実験動物

実験動物には、ホルモンの影響を排除するため、Wistar 系雄性ラット（5週齢）を用いて①コーンオイル単回投与後蒸留水投与（CD）群、②ベンゾピレン単回投与後蒸留水投与（Benz1）群、③ベンゾピレン単回投与後 1 mg/kg ケイヒ投与（Benz11CNM）群、④ベンゾピレン単回投与後 3 mg/kg ケイヒ投与（Benz13CNM）群、⑤ベンゾピレン2週間連続投与後蒸留水投与（Benz2）群、⑥ベンゾピレン2週間連続投与後 3 mg/kg ケイヒ投与（Benz23CNM）群に分け、ベンゾピレン投与ラットに対するケイヒの効果を調べた。ラットは市販の飼料（CE-2, 日本クレア）および水を自由に摂取させ、動物舎の照明は12時間ごとに明暗のコントロールをし、室温 25.0°C、湿度 55 ± 5% の条件下で飼育した。

（倫理面への配慮）

動物の飼育および実験に関しては、熊本保健科学大学動物倫理委員会の許可（登録番号、動18-10）を得て行った。3種混合麻酔薬の全身麻酔下で心臓から採血後、左右の坐骨神経を採集し、その後、過量の3種混合麻酔薬を腹腔内に追加投与後、心臓・大血管を切開して失血死させたため痛みなどの侵襲は殆ど無い。

2. 試薬の投与

ベンゾピレン（Benzo[a]pyrene）は富士フィルム和光純薬㈱から購入した。ケイヒはスリランカ産のオーガニックシナモンを使用した。コーンオイルとベンゾピレン単回投与群には、経口投与器を用いて、コーンオイルと 30mg/kg ベンゾピレンを1回 500 μ l ずつ胃に直接投与した。ベンゾピレン2週間連続投与群に対しては、500 μ l ずつ2週間連続して胃に直接投与した。コーンオイルとベンゾピレン投与1日後又は2週間後から、

コーンオイルとベンゾピレン投与群には蒸留水を、ケイヒ投与群には1 mgと3 mg/kgのケイヒを、それぞれ経口投与器を用いて500 μ lずつ、2週間胃に直接投与した。

3. 感覚閾値の測定

時間的経過による感覚の変化は小動物用電気刺激装置 (STG2000 バイオリサーチセンター) を用いて電気刺激による感覚閾値を測定した。ラットは拘束装置に入れ、一定時間放置し、ラットが環境に慣れた頃合いをみて開始した。周波数5 Hz, 250 Hz, 2,000 Hzの正弦波電機刺激を覚醒下のラット右後肢足底部に与え、刺激を与えてからラットの逃避反応が観察された時点までの時間を計測し、p-clamp ソフトウェア (Axon Instrument 社製) で、刺激時間から刺激強度 (μ A) を換算した。

4. 酸化ストレス・抗酸化力測定と CYP1A1, MBP, MAG タンパク質の測定

最終日の行動実験実施後、直ちに3種混合麻酔薬を用いてラットを麻酔し、心臓からは採血、左右足からは坐骨神経を採集し、血液は4°C、坐骨神経は-80°Cに凍結した。血液試料は遠心分離し、取り出した血清を用いて、採血後72時間以内に酸化ストレスと抗酸化力の測定を行った。測定機器はフリーラジカル解析装置 FREE CARRIO DUO (WISMERLL 社) を用いた。測定キットは、酸化ストレスの測定に d-ROMs テスト (正常範囲: 200 から 300 U.CARR) (Diacron 社製)、抗酸化力の測定に BAP テスト (最適値: 2,200 μ M/L 以上) (Diacron 社製) を使用した。d-ROMs テストでは、pH4.8の酢酸緩衝液キュベットを37°Cまで加温し、保温したキュベットに血清20 μ lを入れた後、呈色液クロモゲン (N, N ジエチルパラフェニレンジアミン) を20 μ l入れ混合し、光度計に入れて活性酸素・フリーラジカルによる代謝物であるヒドロペルオキシドの量を測定した。単位は U.CARR が用いられ、1 U.CARR = 0.08 mg/100 mlH₂O₂になる。BAP テストは、チオシアン酸塩誘導体を含む試薬入りのキュベットを37°Cまで加温する。次に三価鉄塩を含む試薬を50 μ l 滴下、混合し赤く呈色させる。その後光度計で三価鉄イオン濃度を測定後、三価鉄イオンが

呈色している試薬に血清を10 μ l 入れて混合すると血清中の抗酸化物質の作用で二価鉄イオンに還元され、脱色される。その色の変化を光度計で計測し、血清の還元力を評価した。

凍結したラットの坐骨神経は解凍後、T-PER Tissue Protein Extraction Reagent (Thermo Fisher Scientific) を用いてタンパク質を抽出した。得られたタンパク質抽出液は cytochrome P450 (P450) 1A1 (CYP1A1, Santa Cruz Biotechnology), myelin basic protein (MBP, Cosmo Bio), myelin-associated glycoprotein (MAG, Cosmo Bio), 2'3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase (CNPase, GENETEX), β -Actin (Cell Signaling Technology) の抗体を用いてタンパク質自動分析装置, WES (Protein simple) により分離し分析を実施した。

5. 統計処理

感覚閾値の結果は、標準偏差 (S.D.) で、酸化ストレス・抗酸化力と CYP1A1, MBP, MAG タンパク質測定結果は平均 \pm 標準誤差 (S.E.) でそれぞれ算出した。各群間差は、一元配置分散分析し事後検定として Scheffe 検定を用いた多重比較を行った。なお有意水準は5% ($p < 0.05$) とした。

結 果

1. ベンゾピレン単回投与によるベンゾピレン急性中毒ラットに対するケイヒの効果

1) 感覚閾値の経時的変化

ベンゾピレン単回投与によるベンゾピレン急性中毒ラットに対するケイヒの効果は、小動物用電気刺激装置を用いた感覚閾値評価で測定した。その結果、5 Hz の電気刺激周波数による感覚閾値では、コーンオイル単回経口投与後蒸留水投与 (CD) 群に対し、ベンゾピレン単回経口投与後蒸留水投与 (Benz1) 群で2週間後わずかな感覚閾値の変化がみられたが、有意差は認められなかった。また、ベンゾピレン単回経口投与後1 mg/kg, 3 mg/kg ケイヒ投与 (Benz11CNM, Benz13CNM) 群でも Benz1 群と比較し有意な差は見られなかった (Fig. 1A)。250 Hz の電気刺激周波数による感覚閾値に関しても、CD 群, Benz1 群, Benz11CNM, Benz13CNM 群共に投与2週間後でも群間の有意な感覚閾値の変化は見られなかつ

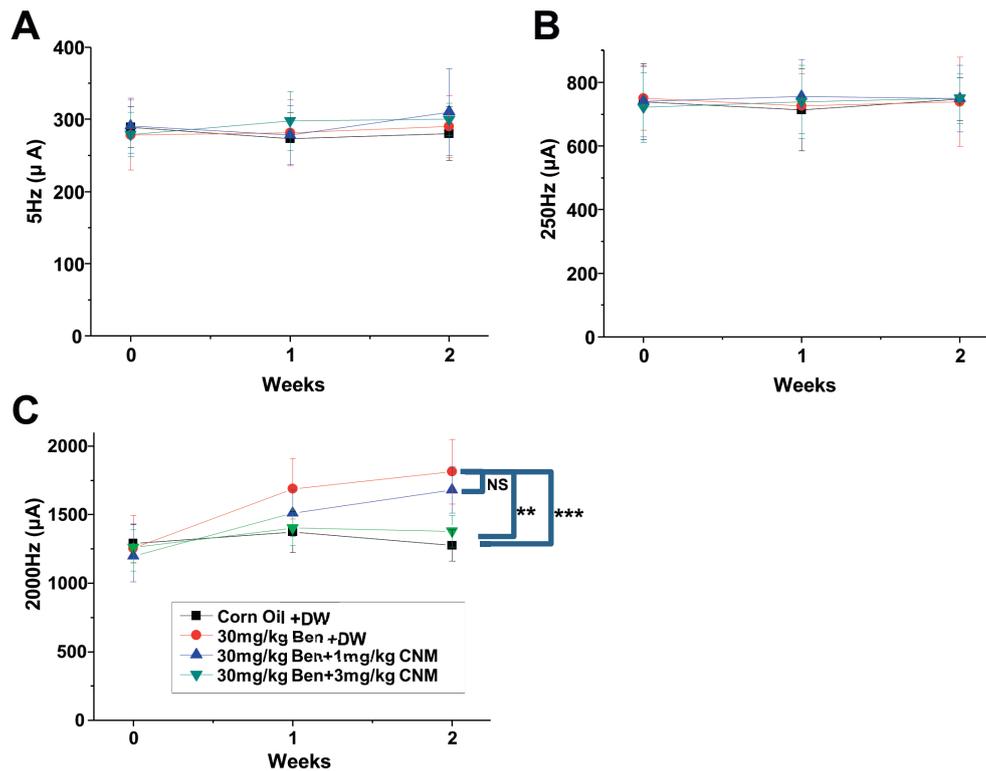


Fig. 1 Effect of cinnamon in benzo[a]pyrene single dose rats by using quantitative threshold evaluation

Sensory thresholds were measured with 5 Hz (A), 250 Hz (B), and 2,000 Hz (C) sine electrostimulation. The four different electrostimulation frequencies that we used in this study can stimulate A β fibers (2,000 Hz), A δ fibers (250 Hz), and C fibers (5 Hz). DW, Distilled water. Ben, benzo[a]pyrene. CNM, cinnamon. NS, no significant. **, $P < 0.01$. ***, $P < 0.001$. Mean \pm S.D. n=6.

た (Fig. 1B). 2000Hz の電気刺激周波数による感覚閾値においては、CD 群に対し、Benz1 群で投与 2 週間後有意な感覚閾値の上昇が見られたが、ケイヒ投与群ではその感覚閾値上昇の抑制が見られた (Fig. 1C).

2) 酸化ストレス・抗酸化力に対する影響

ベンゾピレン単回投与とケイヒの投与が酸化ストレス度に及ぼす影響について検討した。その結果、酸化ストレスに関しては、CD 群に対し、Benz1 群で酸化ストレスの増加傾向、ケイヒ投与群ではその酸化ストレス増加の抑制がみられたが、有意差は認められなかった (Fig. 2A)。抗酸化力に関しては、CD 群に対し、Benz1 群で抗酸化力の抑制傾向がみられたが、有意差は認められなかった。しかし、ケイヒ投与群については、ベンゾピレンによる抗酸化力抑制が改善する傾向に

あったものの、有意差はなかった (Fig. 2B)。これらの結果から酸化ストレス度を計算した結果が Fig. 2C である。BAP/d-ROMs ≤ 12.5 の場合を酸化ストレス状態とみなす。酸化ストレス度では、Benz1 群に対し、ケイヒ投与群で有意な酸化ストレス状態の改善が見られた。

3) CYP1A1, MBP, MAG タンパク質の変化に及ぼす影響

ベンゾピレン急性中毒ラットに対するケイヒの効果のメカニズムを調べる為に取り出した坐骨神経から CYP1A1 (Fig. 3A), MBP (Fig. 3B), MAG (Fig. 3C) タンパク質の変化を測定した。AHR の標的遺伝子である CYP1A1 に関しては、Benz1 群において、CD 群に比べ、CYP1A1 タンパク質の有意な発現増加が見られたが、ケイヒ投与群においては、その発現増加の抑制傾向が見ら

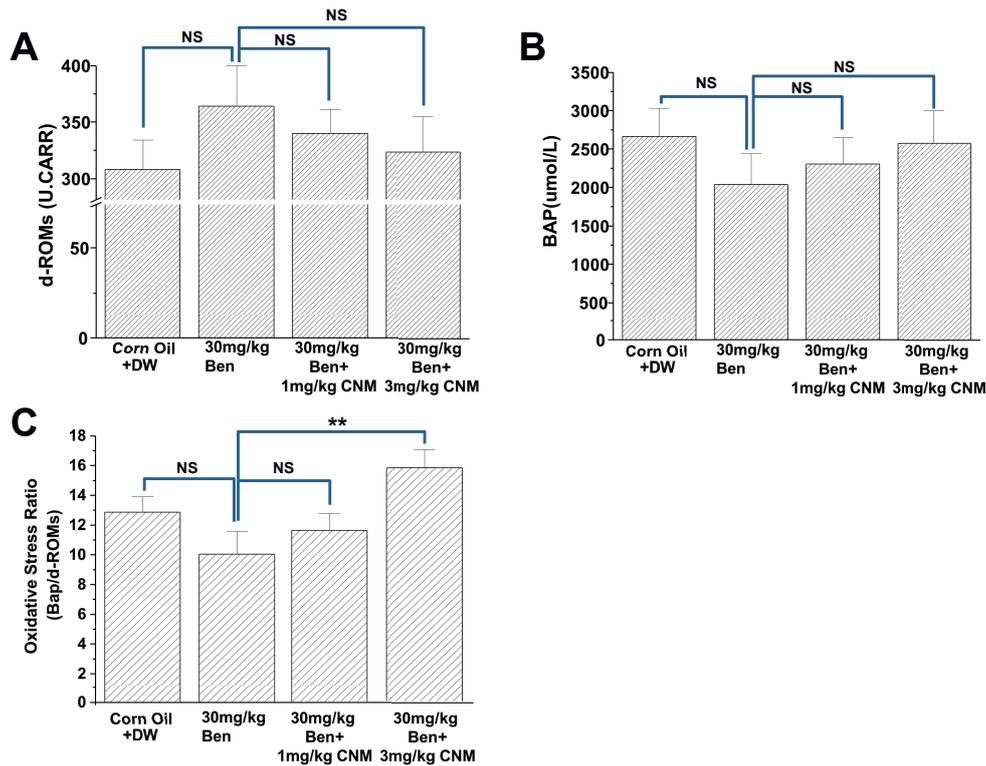


Fig. 2 Effects of cinnamon on antioxidants and oxidative stress in benzo[a]pyrene single dose rats. The mean levels of serum d-ROMs (A), BAP (B), and Oxidant/antioxidant balance (C). DW, Distilled water. Ben, benzo[a]pyrene. CNM, cinnamon. d-ROMs, Diacron reactive oxygen metabolites. BAP, Biological antioxidant potential. NS, no significant. **, $P < 0.01$. Mean \pm S.E. $n=6$.

れた。また MBP, MAG タンパク質に関して, MBP では群間有意な差は見られなかったが, MAG タンパク質においては, Benz1 群で CD 群より発現の低下がみられ, ケイヒ投与群においてその低下の抑制がみられた。

2. ベンゾピレン 2 週間連続投与ラットに対するケイヒの効果

継続的なベンゾピレン暴露により発生する感覚異常に対するケイヒの効果, 感覚刺激による定量的閾値評価法, 酸化ストレス・抗酸化力の測定法, Western blot 法で検討した。感覚閾値の経時的変化の検討 (Fig. 4A) では, ベンゾピレン単回投与時と同様な結果が得られ, 5 Hz, 250 Hz の電気刺激周波数では, 各群有意な閾値の変化はみられなかった。また, 2,000 Hz の電気刺激周波数ではベンゾピレン 2 週間投与群 (Benz2) で単回投与時より 1.2 倍程度の感覚閾値の有意な上昇がみられた。しかし, ベンゾピレン単回投与時に有効

であった 3 mg/kg ケイヒの投与によって若干の閾値上昇の抑制がみられたものの, 有意差は認められなかった。酸化ストレス度 (Fig. 4B), CYP1A1, MBP, MAG タンパク質の発現 (Fig. 4C) に対するケイヒの効果検討でも, 若干の改善傾向がみられたものの, 有意な効果は認められなかった。

考 察

本実験では, ベンゾピレン単回投与によるベンゾピレン急性中毒ラットに対するケイヒの効果, 電気刺激による感覚閾値の評価法を用いて検討した。その結果, 5 Hz と 250 Hz の電気刺激を用いた感覚閾値評価ではベンゾピレン単回投与後蒸留水投与ラット群及びベンゾピレン単回投与後ケイヒ投与ラット群共に有意な変化はみられなかった。しかし, 2,000 Hz の電気刺激では, ベンゾピレン単回投与後蒸留水投与ラット群で感覚閾値の上昇がみられ, ベンゾピレン単回投与後ケイヒ投与

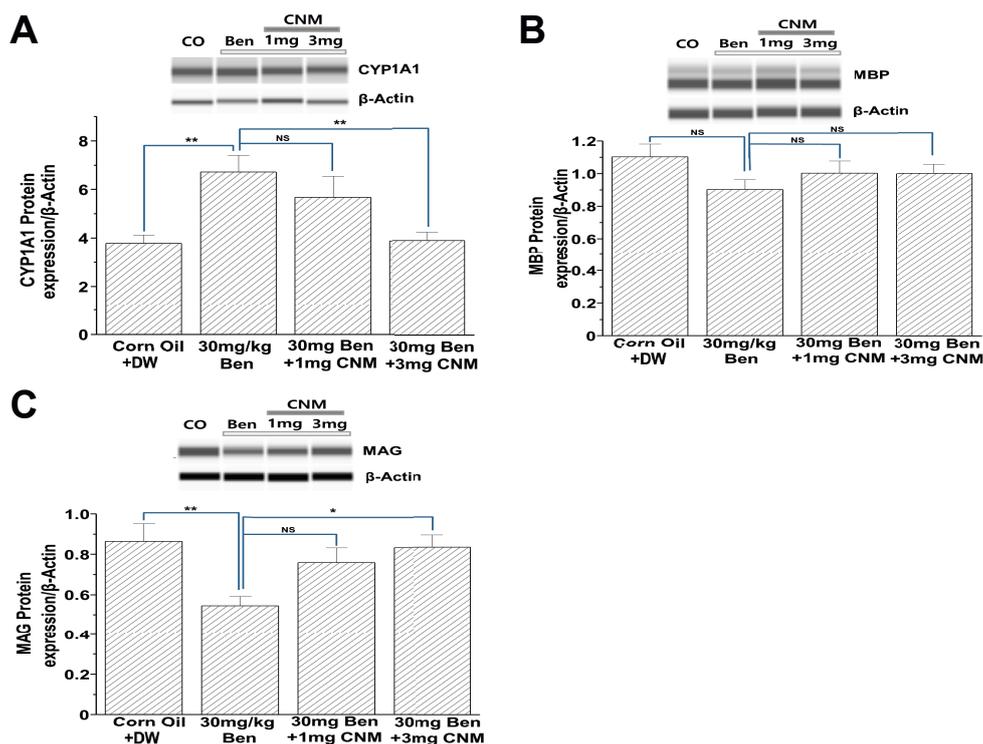


Fig. 3 Effects of cinnamon on the expression of CYP1A1, MBP, and MAG protein in benzo[a]pyrene single dose rats
The mean levels of CYP1A1 (A), MBP (B), and MAG (C) protein expression. The white bar indicates application of benzo[a]pyrene. The gray bar indicates application of cinnamon. CO, corn oil. DW, Distilled water. Ben, benzo[a]pyrene. CNM, cinnamon. CYP1A1, cytochrome P450 (P450) 1A1. MBP, myelin basic protein. MAG, myelin-associated glycoprotein. NS, no significant. *, $P < 0.05$. **, $P < 0.01$. Mean \pm S.E. $n=6$.

ラット群ではその感覚閾値上昇の抑制がみられた。PCB, PCDF, dioxin 等のダイオキシン類化合物の複合中毒であるカネミ油症事件は、末梢神経障害由来と考えられる感覚神経障害等が多く報告されている。発症時には 39.1%であった自覚的感覚異常をもつ患者が、約 30 年経過した近年では患者の 59.4%に及ぶと報告されている⁷⁾。また、古谷ら⁴⁾によるとカネミ油症患者には、感覚鈍麻や神経のしびれ感などの末梢および中枢神経障害が多く認められると報告している。末梢のしびれ感は、 $A\beta$ 線維の伝導速度の緩徐化が関係していると考えられ、近年我々はベンゾピレンが $A\beta$ 神経線維の伝導速度を低下させることを明らかにした⁵⁾。 $A\beta$ 神経線維は、2,000 Hz の電気刺激によって選択的に刺激することが出来ると植田ら⁸⁾は報告しており、Koga ら⁹⁾はラットの DRG を用いた実験で、2,000 Hz での刺激では $A\beta$ 線維を、5 Hz の刺激では主に C 線維を選択的に刺激する

ことが出来ると報告している。これらの結果から、本研究における 2,000 Hz の電気刺激による閾値の上昇はベンゾピレンの毒性による $A\beta$ 線維の異常で発生した感覚異常である可能性が考えられる。また、末梢神経の障害による感覚異常では、感覚神経の伝導速度の遅延を認めることが多いとの報告がある^{10)~12)}。伝導速度遅延の原因の一つとして脱髄(脱ミエリン)が考えられる。一般に脱髄とは神経細胞の軸索を取り巻く髓鞘には障害が生じるが、中の軸索は保たれる現象である。脱髄性病変による感覚障害の電気生理学的検討では、感覚神経の伝導速度遅延が報告されている¹²⁾¹³⁾。脱髄疾患は、神経を覆っているミエリンが消失し(脱ミエリン化)、神経信号がうまく伝達できなくなるために四肢のしびれなど様々の神経症状が出る原因不明の難病である。本研究では伝導速度の遅延と脱ミエリンの関係を検討するために MBP, MAG タンパク質の発現を比較した結果、ベンゾ

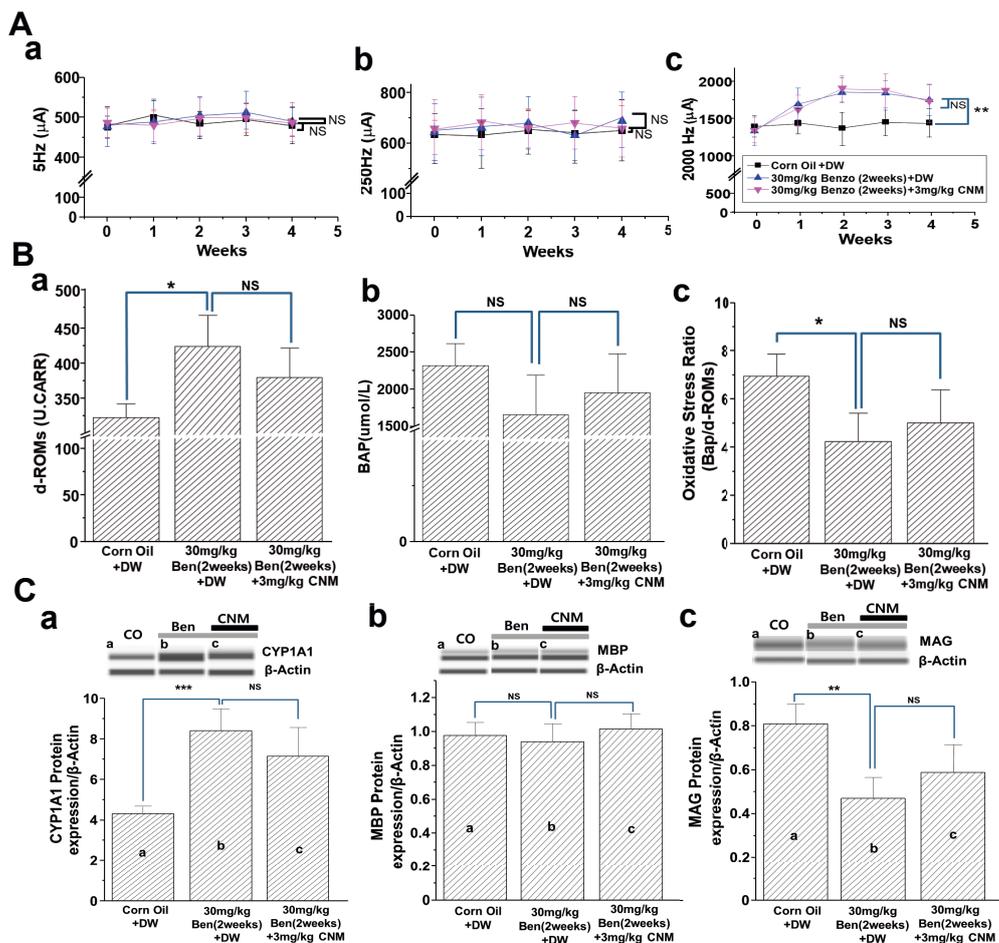


Fig. 4 Effects of cinnamon on sensory thresholds (A), oxidative stress level(B), and CYP1A1, MBP, and MAG protein expression (C) in the rats exposed to benzo[a]pyrene for 2 weeks (A), Sensory threshold. (B), Antioxidants and oxidative stress state. (C), CYP1A1, MBP, and MAG protein expression. The gray bar indicates application of benzo[a]pyrene. The black bar indicates application of cinnamon. CO, corn oil. DW, Distilled water. Ben, benzo[a]pyrene. CNM, cinnamon. NS, no significant. *, P < 0.05. **, P < 0.01. ***, P < 0.001. Mean ± S.D. n=5.

ピレン投与群で MAG タンパク質の有意な発現低下がみられたが、ケイヒ投与群では発現低下の抑制がみられた。Pronker ら¹⁴⁾によると MAG は、ミエリン鞘の形成と維持に重要なタンパク質であり、MAG 遺伝子の変異は、脱髄疾患に関係すると報告している。これらの結果から、ベンゾピレン投与群における感覚閾値の上昇はベンゾピレンの毒性により脱髄が起こることで、神経の伝導速度が低下し、感覚閾値が上昇した可能性が考えられる。

本研究の結果、ケイヒの投与はベンゾピレン単回投与後蒸留水投与群に対し、感覚閾値上昇の抑制、酸化ストレス度の改善、CYP1A1 の発現増加

の抑制、MAG の発現低下を抑制させた。ダイオキシン類の毒性は、AHR を介して起こることと、様々な植物成分や生薬がこの AHR 活性を抑制することが報告されている。特に、桂枝茯苓丸の生薬の一つであるケイヒ、さらにその主成分であるシナムアルデヒドが AHR の標的遺伝子である CYP1A1 タンパク質の発現を阻害するとともに、抗酸化ストレス作用も持つことが明らかになっている⁶⁾。これらの結果は、AHR の活性化抑制と抗酸化ストレス作用を持つケイヒはベンゾピレンの毒性により発生される AHR の活性化や酸化ストレスを抑制させることを示唆している。

ダイオキシン類化合物の複合中毒で発生したカ

ネミ油症患者の感覚異常は30年経過した近年でも多く報告されているが、おそらくダイオキシン類の長期暴露による慢性中毒の症状と考えられる。本研究では生薬の一つであるケイヒがベンゾピレン単回投与により発生した急性中毒には効果的であることを確認したが、ベンゾピレン慢性中毒に対する効果は不明であった為、ベンゾピレンを2週間連続暴露させたラットに対するケイヒの効果も検討した。その結果、ベンゾピレン単回投与により発生した急性中毒に有効であった3 mg/kg ケイヒは、ベンゾピレン2週間連続して投与(Benz2)することにより上昇した感覚閾値に対し、若干の抑制効果が見られたものの、有意差は認められなかった。また、酸化ストレス度とCYP1A1, MBP, MAGタンパク質の発現に対しても同様に、若干の改善傾向がみられたものの有意な効果は認められなかった。これらの結果から、AHRの活性化抑制と抗酸化ストレス作用を持つケイヒは、ベンゾピレン単回投与後の急性中毒により発生するAHRの活性化や酸化ストレスを抑制させることで、ベンゾピレンの毒性による脱髄を抑制させ、神経異常を改善させるが、2週間連続して投与したことにより蓄積されたベンゾピレンの毒性によって発生する神経症状についてはその改善効果が十分では無いことが示唆された。ケイヒなどの生薬は、その効果が出るまで服用期間が長いことが多く、症状の程度に合わせて服用量を定めることが一般的である。従って、ベンゾピレンの暴露期間、症状の程度に合わせてケイヒの投与濃度や期間を検討する必要があると考えられる。

本研究の結果から、ベンゾピレン投与はその毒性がAHRを介し、触・圧覚を伝える $\alpha\beta$ 線維に作用することで脱髄(脱ミエリン)を起こし、感覚異常等を発生させた可能性が示唆された。また、抗酸化作用とAHR活性化の阻害作用があるケイヒはベンゾピレンによる急性中毒の感覚異常の症状改善に有効である可能性が示唆された。しかし、ベンゾピレンの継続的な暴露による中毒ではケイヒの投与濃度や期間を検討する必要があると考えられる。

結 論

本研究の結果から、抗酸化作用とAHR活性阻害作用を持つケイヒ等の植物成分や生薬はダイオ

キシン類化合物による急性中毒で見られる感覚異常等の症状改善に有効である可能性が示唆された。しかし、ダイオキシン類の暴露期間により、同様な摂取濃度や期間では有効ではない可能性が示唆された。今後、更なる研究を通して、ダイオキシン類の慢性中毒に対するケイヒの効果的な濃度や服用期間を検討する必要がある。

謝 辞

本研究は、厚生労働省科学研究費補助金(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, 課題番号:H30-食品-指定-005)の助成を受けたものである。ここに記して謝辞を表します。

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.* 86: 2-11, 2001.
- 2) 黒岩義五郎, 村井由之, 三田哲司: 油症患者における神経学的所見. *福岡医誌* 60: 462-463, 1969.
- 3) 岩下宏, 志田堅四郎, 増田義人: 慢性油症患者における頭痛, 四肢異常感と血中PCB. *福岡医誌* 68: 139-144, 1977.
- 4) 古谷博和, 大八木保政, 山田猛, 三好甫, 藤井直樹, 吉良潤一: 36年以上経過した油症患者における神経症候. *福岡医誌* 96: 152-156, 2005.
- 5) 申敏哲, 吉村恵: ベンゾピレンの末梢神経および脊髄感覚系シナプス伝達に及ぼす作用に関する研究. *Fukuoka Acta Med.* 108: 27-34, 2017.
- 6) Uchi H, Yasumatsu M, Morino-Koga S, Mitoma C and Furue M: Inhibition of aryl hydrocarbon receptor signaling and induction of NRF2-mediated antioxidant activity by cinnamaldehyde in human keratinocytes. *J Dermatol Sci.* 85: 36-43, 2017.
- 7) 林信太郎, 吉良潤一, 大八木保政: 大脳認知機能の客観的評価法の開発. 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24年度総括・分担研究報告書 130-134, 2012.
- 8) 植田弘師, 松本みさき: ニューロメーターを用いた新しい知覚線維選択的侵害受容評価法. *日本薬理学雑誌* 131, 367-371, 2008.
- 9) Koga K, Furue H, Rashid H, Takaki A, Katafuchi T and Yoshimura M: Selective Activation of Primary Afferent Fibers Evaluated by

- Sine-Wave Electrical Stimulation. *Mol. Pain* 1 : 13, 2005.
- 10) Michalek JE, Akhtar FZ, Arezzo JC, Garabrant DH and Albers JW : Serum dioxin and peripheral neuropathy in veterans of Operation Ranch Hand. *Neurotoxicol.* 22 : 479-490, 2001.
 - 11) Thömke F, Jung D, Besser R, Röder R, Konietzko J and Hopf HC : Cranial nerve function in workers exposed to polychlorinated dioxins and furans. *Acta Neurol Scand.* 106 : 155-158, 2002.
 - 12) 三井良之, 楠進 : 末梢神経の障害. *日本内科学会雑誌* 97 : 1771-1777, 2008.
 - 13) 荒記俊一, 村田勝敬 : 鉛による末梢神経障害の診断. *産業医学* 26 : 3-8, 1984.
 - 14) Pronker MF, Lemstra S, Snijder J, Heck AJR, Thies-Weesie DME, Pasterkamp RJ and Jansen BJC : Structural basis of myelin-associated glycoprotein adhesion and signalling. *Nature Communications.* 7 : 13584, 2016.

(Received for publication March 3, 2021)