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

油症における末梢血CD4陽性T細胞亜集団に関する検討

辻，博
北九州若杉病院西日本総合医学研究所

松村，潔
北九州若杉病院内科

https://doi.org/10.15017/4483206

出版情報：福岡醫學雜誌. 112 (2), pp.164-169, 2021-06-25. Fukuoka Medical Association
バージョン：
権利関係：

KYUSHU UNIVERSITY

福岡医誌　112（2）：164―169，2021

油症における末梢血 CD4 陽性 T 細胞亜集団に関する検討

[1)]北九州若杉病院西日本総合医学研究所
[2)]北九州若杉病院内科

辻　　博[1)]，松　村　　潔[2)]

CD4 Positive T Lymphocyte Subpopulations in Patients with Yusho

Hiroshi Tsuji[1)] and Kiyoshi Matsumura[2)]

[1)]Nishinihon Research Institute of Medical Science, Kitakyushu Wakasugi Hospital
[2)]Department of Internal Medicine, Kitakyushu Wakasugi Hospital

Abstract

To investigate chronic immune effects of polychlorinated biphenyl (PCB) and 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (PeCDF), CD4 positive T helper 0 (Th0), Th1 and Th2 cells in peripheral blood were studied in 186 patients with Yusho and 31 control subjects in 2019. Significant relationships between the concentrations of PCB in blood and the percentages of Th0 and Th2 cell subpopulation were observed. However, there was no correlation between the blood 2,3,4,7,8-PeCDF levels and the percentages of Th0, Th1 or Th2 cell subpopulation. The percentages of Th0 and Th2 cell subpopulation were significantly increased in the Yusho patients with high PCB levels compared with those in the subjects with low PCB levels. The percentages of Th2 cell subpopulation were significantly increased in the Yusho patients with high 2,3,4,7,8-PeCDF levels compared with those in the subjects with low 2,3,4,7,8-PeCDF levels. We conclude that the percentages of Th0 and Th2 cell subpopulation increase in the Yusho patients with high PCB levels, and it may be associated with PCB levels in blood.

Key words : Yusho, Helper T lymphocyte subpopulation, PCB, 2,3,4,7,8-PeCDF

は　じ　め　に

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)2)]．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[3)]．油症発生以来 50 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[4)~6)]．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[7)]．

近年，PCB，ダイオキシン類が内分泌撹乱物質として正常なホルモン作用を撹乱し，生殖機能の阻害，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[8)9)]．油症における免疫機能影響については，1996 年度福岡県油症一斉検診において血中 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

Corresponding author : Hiroshi Tsuji
Nishinihon Research Institute of Medical Science, Kitakyushu Wakasugi Hospital, Tanaka 275, Sasaguri, Kasuya-gun, Fukuoka 811-2416, Japan
Tel : + 81-92-947-0511　Fax : + 81-92-947-1552
E-mail : htsuji@kitakyu-hp.or.jp

め油症患者における免疫機能の障害が推測された[10]．そして，1997年度の福岡県油症一斉検診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，自己抗体では抗核抗体を45.6%と高率に認め，油症において液性免疫の障害を高頻度に認めることが報告されている[11]．

今回我々は，2019年度福岡県油症一斉検診において細胞性免疫機能検査として末梢血CD4陽性T細胞の細胞内サイトカインを測定し，油症における細胞性免疫に対する慢性的影響について検討した．

対象および方法

2019年度福岡県油症一斉検診における15歳以上の受診者225例中，細胞性免疫検査にアンケートにて同意が得られ，血中2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran（PeCDF）濃度の研究目的の使用に同意が得られた217例を対象者とした．

末梢血CD4陽性T細胞の細胞内サイトカインの測定は抗ヒトマウスモノクローナル抗体を用いフローサイトメトリー法により行った．細胞内サイトカインの産生はPhorbol 12-Myristate 13 Acetate（Sigma-Aldrich）およびIonomycin（Sigma-Aldrich）により細胞を刺激した．細胞表面染色はCD4-PC5（Immunotech）を用い，細胞内サイトカインinterferon（IFN）-γおよびinterleukin（IL）-4の染色はBD FastImmune Anti-Human IFN-γ FITC/IL-4 PE（BD Biosciences）を用いてBD FACSCanto Ⅱフローサイトメーター（BD Biosciences）にて測定した．IFN-γ産生かつIL-4産生細胞をTh0細胞，IFN-γ産生かつIL-4非産生細胞をTh1細胞，IFN-γ非産生かつIL-4産生細胞をTh2細胞として総CD4陽性細胞に対する比率で表した．

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った．血中PCB濃度は2019年度福岡県油症一斉検診において測定した217例の測定値を用いてTh0細胞，Th1細胞およびTh2細胞亜集団との関連について検討した．2,3,4,7,8-PeCDFの測定は福岡県保健環境研究所で行った．血中2,3,4,7,8-PeCDF濃度は2019年度福岡県油症一斉検診に最も近い時期に測定した2016年度20例，2017年度59例，2018年度66例，2019年度72例の計217例の測定値を用いてTh0細胞，Th1細胞およびTh2細胞亜集団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，平均値の比較についてはt検定を用いた．

結　　果

2019年度福岡県油症一斉検診における15歳以上の受診者で細胞性免疫検査および血中2,3,4,7,8-PeCDF濃度の研究目的の使用に同意が得られた217例の内訳は女性125例，男性92例で，平均年齢は65.2 ± 13.2（16～92）歳であり，油症患者161例，油症患者（同居家族）25例，未認定患者31例であった．血中PCB濃度と年齢の間に有意の正の相関（r＝0.539，P ＜ 0.001）を，血中2,3,4,7,8-PeCDF濃度と年齢の間に有意の正の相関（r＝0.434，P ＜ 0.001）を認めた．

2019年度福岡県油症一斉検診の受診者217例について血中PCB濃度とTh0細胞，Th1細胞およびTh2細胞との関連について検討した（Table 1）．血中PCB濃度とTh0細胞の間に弱いながらも有意の正の相関（r＝0.151，P ＜ 0.05）を，Th2細胞との間にも弱いながらも有意の正の相関（r＝0.141，P ＜ 0.05）を認めた．血中PCB濃度とTh1細胞の間に相関をみなかった．

福岡県油症一斉検診受診者217例について血中PCB濃度上位25%をPCB高濃度群，下位25%をPCB低濃度群とし両群間のTh0細胞，Th1細胞およびTh2細胞について検討した（Table 2）．PCB高濃度群54例の血中PCB濃度は1.15 ppb以上，平均血中PCB濃度は1.95 ± 1.09 ppbであり，油症患者51例，油症患者（同居家族）3例であった．PCB低濃度群54例の血中PCB濃度は0.40 ppb以下，平均血中PCB濃度は0.26 ± 0.08 ppbであり，未認定患者16例，油症患者30例，油症患者（同居家族）8例であった．Th0細胞はPCB高濃度2.0 ± 2.1%とPCB低濃度群1.3 ± 0.8%に比べ有意の上昇を認めた（P ＜ 0.05）．Th1細胞はPCB高濃度群24.7 ± 12.6%，PCB低濃度群22.3 ± 9.8%であり，両群間に差をみなかった．Th2細胞はPCB高濃度群2.4 ± 1.5%とPCB低濃度群1.9 ± 0.7%に比べ有意の上昇を認めた（P ＜ 0.05）．

Table 1 Correlation coefficients between helper T lymphocyte subpopulation and PCB concentration in blood

		r
Th0 cell	(%)	0.151*
Th1 cell	(%)	0.050
Th2 cell	(%)	0.141*

*P < 0.05.

Table 2 Th0, Th1 and Th2 cells in Yusho patients with high PCB concentration and subjects with low PCB concentration

No.		PCB concentration	
		≧ 1.15 ppb 54	≦ 0.40 ppb 54
Th0 cell	(%)	2.0 ± 2.1*	1.3 ± 0.8
Th1 cell	(%)	24.7 ± 12.6	22.3 ± 9.8
Th2 cell	(%)	2.4 ± 1.5*	1.9 ± 0.7

*P < 0.05 vs. blood PCB concentration ≦ 0.40 ppb.

Table 3 Correlation coefficients between helper T lymphocyte subpopulation and 2,3,4,7,8-PeCDF concentration in blood

		r
Th0 cell	(%)	0.109
Th1 cell	(%)	0.024
Th2 cell	(%)	0.063

Table 4 Th0, Th1 and Th2 cells in Yusho patients with high 2,3,4,7,8-PeCDF concentration and subjects with low 2,3,4,7,8-PeCDF concentration

No.		2,3,4,7,8-PeCDF concentration	
		≧ 66.22 pg/g lipids 54	≦ 8.45 pg/ g lipids 54
Th0 cell	(%)	1.9 ± 2.0	1.3 ± 0.9
Th1 cell	(%)	23.8 ± 10.7	22.7 ± 9.7
Th2 cell	(%)	2.8 ± 2.0*	2.0 ± 0.8

*P < 0.01 vs. blood 2,3,4,7,8-PeCDF concentration ≦ 8.45 pg/g lipids.

2019年度福岡県油症一斉検診の受診者217例について血中2,3,4,7,8-PeCDF濃度とTh0細胞，Th1細胞およびTh2細胞との関連について検討した（Table 3）．血中2,3,4,7,8-PeCDF濃度とTh0細胞，Th1細胞あるいはTh2細胞の間に関連をみなかった．

福岡県油症一斉検診受診者217例について血中2,3,4,7,8-PeCDF濃度上位25%を2,3,4,7,8-PeCDF高濃度群，下位25%を2,3,4,7,8-PeCDF低濃度群として両群間のTh0細胞，Th1細胞およびTh2細胞について検討した（Table 4）．2,3,4,7,8-PeCDF高濃度群54例の血中2,3,4,7,8-PeCDF濃度は66.22 pg/g lipids以上，平均血中2,3,4,7,8-PeCDF濃度は205.36 ± 129.69 pg/g lipidsであり，油症患者54例であった．2,3,4,7,8-PeCDF低濃度群54例の血中PCB濃度は8.45 pg/g lipids以下，平均血中2,3,4,7,8-PeCDF濃度は5.80 ± 1.61 pg/g lipidsであり，油症患者29例，油症患者（同居家族）9例，未認定患者16例であった．Th0細胞は2,3,4,7,8-PeCDF高濃度群1.9 ± 2.0%，2,3,4,7,8-PeCDF低濃度群1.3 ± 0.9%，Th1細胞は2,3,4,7,8-PeCDF高濃度群23.8 ± 10.7%，2,3,4,7,8-PeCDF低濃度群22.7 ± 9.7%であり，両群間に差をみなかった．Th2細胞は2,3,4,7,8-PeCDF高濃度群2.8 ± 2.0%と2,3,4,7,8-PeCDF低濃度群2.0 ± 0.8%に比べ有意の上昇を認めた（$P < 0.01$）．

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．油症発生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19.5%と低濃度群の2.5%に比べ高頻度に認めた[10]．そして，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[11]．さらに，2007年度福岡県油症一斉検診において，血中2,3,4,7,8-PeCDF濃度と免疫グロブリンIgAおよびリウマチ因子との間に正の相関を，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高頻度に認め，油症における免疫グロブリンIgAおよびリウマチ因子の上昇，抗核抗体の出現に2,3,4,7,8-PeCDFが関与している可能性が考えられ，液性免疫に対する2,3,4,7,8-PeCDFの慢性的影響が示唆された[12]．また，油症におけるリンパ球亜集団への影響については2008年度福岡県油症一斉検診を受診した油症患者156例について末梢血リンパ球亜集団を測定し，血中2,3,4,7,8-PeCDF濃度との関連について報告されている[13]．血中2,3,4,7,8-PeCDF濃度と末梢血リンパ球数，CD4陽性細胞数の間に相関が認められ油症患者の末梢血リンパ球，CD4陽性細胞の増加に2,3,4,7,8-PeCDFの関与が示唆された．また，血中2,3,4,7,8-PeCDF濃度が高値の油症患者において低値の油症患者に比べ末梢血リンパ球，CD4陽性細胞の増加が認められ，細胞性免疫に対する2,3,4,7,8-PeCDFの慢性的影響が示唆された．

Mosmannら[14)15)]はマウスCD4陽性T細胞が産生されるサイトカインの違いによりTh1細胞およびTh2細胞の亜集団に分けられることを報告した．ヒトにおいてもTh1細胞およびTh2細胞の亜集団が認められ，ナイーブCD4陽性（Th0）細胞がIFN-γやIL-2を産生するTh1細胞，IL-4，IL-5，IL-13を産生するTh2細胞に分化すると考えられている[16)~18)]．そして，Th1細胞はT細胞の活性化や細胞障害活性の増強により細胞性免疫に，Th2細胞はB細胞の活性化により液性免疫に関与すると考えられる．

2019年度福岡県油症一斉検診の受診者についてPCB高濃度群ではPCB低濃度群に比べTh0細胞およびTh2細胞の上昇が，2,3,4,7,8-PeCDF高濃度群では2,3,4,7,8-PeCDF低濃度群に比べTh2細胞の上昇が認められた．血中PCB濃度および血中2,3,4,7,8-PeCDF濃度が高値の油症患者に認められるTh2細胞の上昇は，これまで報告されてきた油症における免疫グロブリンの上昇や自己抗体の出現の原因となっている

可能性も考えられる．そして，血中 PCB 濃度と末梢血 Th0 細胞，Th1 細胞および Th2 細胞亜集団の関連について検討し，血中 PCB 濃度と Th0 細胞および Th2 細胞との間に正の相関を認めた．一方，血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度と Th0 細胞，Th1 細胞あるいは Th2 細胞の間に関連をみなかった．油症における Th2 細胞に対する慢性的影響に PCB の関与が大きいことが示唆される．

油症発生 51 年後の 2019 年度福岡県油症一斉検診受診者における末梢血 CD4 陽性 T 細胞の細胞内サイトカインを検討し，血中 PCB 濃度および血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度が高値の油症患者に Th2 細胞の上昇を認め，血中 PCB 濃度と Th2 細胞の間に正の相関を認めた．油症における Th2 細胞に対する慢性的影響の機序は不明であるが，Th2 細胞の上昇に PCB の関与が示唆される．Th2 細胞は気管支喘息，アトピー性皮膚炎等のアレルギー疾患，全身性強皮症，特発性肺線維症等の自己免疫疾患の発症や病態形成に関与することが報告されている[19)~21)]．油症と気管支喘息，アトピー性皮膚炎等のアレルギー疾患，全身性強皮症，特発性肺線維症等の自己免疫疾患との関連についての検討が必要と思われる．

総　　括

油症発生 51 年後の 2019 年度福岡県油症一斉検診受診者 217 例について末梢血 CD4 陽性 T 細胞の細胞内サイトカインを測定し，血中 PCB 濃度および血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度との関連について検討した．血中 PCB 濃度と Th0 細胞および Th2 細胞の間に正の相関を認めた．一方，血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度と Th0 細胞，Th1 細胞あるいは Th2 細胞の間に関連をみなかった．そして，血中 PCB 高濃度群では PCB 低濃度群に比べ Th0 細胞および Th2 細胞は上昇を認め，血中 2,3,4,7,8-PeCDF 高濃度群では 2,3,4,7,8-PeCDF 低濃度群に比べ Th2 細胞の上昇を認めた．油症において Th2 細胞に対する PCB の慢性的影響が示唆された．

参　考　文　献

1) Masuda Y and 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) Oishi S, Morita M and Fukuda H : Comparative toxicity of polychlorinated biphenyls and dibenzofurans in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 43 : 13-22, 1978.
3) Gonzalez FJ, Liu SY and Yano M : Regulation of cytochrome P450 genes : molecular mechanism. Pharmacogenetics. 3 : 51-57, 1993.
4) 飯田隆男，芥野岑男，高田智，中村周三，高橋克巳，増田義人：ヒトの血液中におけるポリ塩化ビフェニルおよびポリ塩化クアテルフェニルについて．福岡医誌 72：185-191，1981.
5) 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．福岡医誌 76：150-152，1985.
6) 増田義人，原口浩一，古野純典：油症患者における PCB 異性体の 30 年にわたる特異な残留．福岡医誌 94：136-143，2003.
7) 飯田隆男，戸高尊，平川博仙，飛石和大，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）．福岡医誌 94：126-135，2003.
8) Rier SE, Martin DC, Bowman RE, Dmowski WP and Becker JL : Endometriosis in rhesus monkeys (Macaca mulatta) following chronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. Fundam. Appl. Toxicol. 21 : 433-441, 1993.
9) Ohtake F, Takeyama K, Matsumoto T, Kitagawa H, Yamamoto Y, Nohara K, Tohyama C, Krust A, Mimura J, Chambon P, Yanagisawa J, Fujii-Kuriyama Y and Kato S : Modulation of oestrogen receptor signalling by association with the activated dioxin receptor. Nature. 423 : 545-550, 2003.
10) 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．福岡医誌 88：231-235，1997.
11) 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.
12) 辻博：油症患者における免疫機能の検討．平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金　食品の安心・安全確保推進研究事業「熱媒体の人体影響とその治療法に関する研究」平成 19 年度総括・分担研究報告書（主任研究者：古江増隆）pp. 37-39，2008.
13) 辻博：油症における末梢血リンパ球亜集団の検討．福岡医誌 100：131-135，2009.
14) Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA and Coffman RL : Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. J. Immunol. 136 : 2348-2357, 1986.

15) Mosmann TR and Coffman RL : TH1 and TH2 cells : different patterns of lympho- kine secretion lead to different functional properties. Annu. Rev. Immunol. 7 : 145-173, 1989.
16) Romagnani S : Human TH1 and TH2 subsets : doubt no more. Immunol. Today 12 : 256-257, 1991.
17) Romagnani S : Biology of human TH1 and TH2 cells. J. Clin. Immunol. 15 : 121-129, 1995.
18) Miner KT and Croft M : Generation, persistence, and modulation of Th0 effector cells : role of autocrine IL-4 and IFN-gamma. J. Immunol. 160 : 5280-5287, 1998.
19) Barnes PJ : Th2 cytokines and asthma : an introduction. Respir. Res. 2 : 64-65, 2001.
20) Brandt EB and Sivaprasad U : Th2 cytokines and atopic dermatitis. J. Clin. Cell Immunol. 2 : 1-25, 2011.
21) Romagnani S : T-cell subsets (Th1 versus Th2). Ann. Allergy Asthma Immunol. 85 : 9-18, 2000.

(Received for publication March 15, 2021)