

尿中ジアセチルスペルミンと油症に関する検討

柴田, 智子
九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野

徳永, 章二
九州大学大学院医学研究院予防医学分野

古江, 増隆
九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野

<https://doi.org/10.15017/6127>

出版情報 : 福岡醫學雑誌. 98 (5), pp.136-140, 2007-05-25. 福岡医学会
バージョン :
権利関係 :

尿中ジアセチルスペルミンと油症に関する検討

¹⁾九州大学大学院医学研究院 皮膚科学分野

²⁾九州大学大学院医学研究院 予防医学分野

柴田 智子¹⁾, 徳永 章二²⁾, 古江 増隆¹⁾

Estimation of Urinary Diacetylspermine in Yusho Patients

Satoko SHIBATA¹⁾, Shoji TOKUNAGA²⁾ and Masutaka FURUE¹⁾

¹⁾ *Department of Dermatology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan*

²⁾ *Department of Preventive Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan*

Abstract Polychlorinated biphenyls (PCBs) are known to cause the release of superoxide during the metabolic process. Therefore, it is suggested that the Yusho patients are exposed to oxidative stress caused by high concentrations of PCBs are still recorded in their serum. Recently, diacetylspermine (DiAcSpm) has been proposed as tumor markers or barometer of oxidative stresses. In order to estimate the ability of urinary DiAcSpm as a potential marker of dioxin or PCB exposure, we measured urinary DiAcSpm in Yusho patients and assessed the association of DiAcSpm with serum PCBs and dioxins levels. The statistical analysis did not indicate that urinary DiAcSpm is useful for detection of exposure to PCBs or dioxins, although a few Yusho patients showed high level of DiAcSpm.

はじめに

1968年カネミ油症事件発生後38年が経過し、初期に認められた激しい症状はほとんどの患者で認められなくなっている。しかし、皮膚症状に関しては未だに化膿傾向を認める患者も少なからず存在し、二極化の傾向にある。油症の原因であるカネミオイルにはPolychlorinated biphenyls (PCB), Polychlorinated quarterphenyls (PCQ) 及び Polychlorinated dibenzofurans (PCDF) を含むダイオキシン類の混在している事が判明し、近年ダイオキシン類の微量濃度測定が可能になった事により油症患者認定の新たな認定基準として追加されている¹⁾。PCBはその代謝過程において superoxide を産生する事が報告されており²⁾、PCB高値を示す油症患者は酸化ストレスを長期間受け続けていることになる。実際に、清水らは油症患者尿中の脂質酸化ストレスのマーカーであ

る8-Isoprostaneが有意に高い事を報告している³⁾。

ポリアミンと総称される複数のアミノ基をもつ一群のアルキルアミンは、ヒトの体内に4種類存在し、さらにモノおよびジアセチル体がある。多価カチオンであるポリアミンは、核酸その他のアニオンとの相互作用を通じて蛋白質合成や核酸合成の過程に影響を与えることが知られている。活発に増殖する組織にはポリアミンが多量に含まれ、またそのような組織ではポリアミン代謝が活発であるため、ポリアミンは細胞増殖およびその制御の過程で重要な役割を果たす物質の一つであると考えられている。一般に癌患者や炎症性疾患患者、創傷治癒過程、酸化状態などでは尿中で高値を示すことが知られており、特にジアセチルスペルミン (DiAcSpm) の尿中レベルが悪性腫瘍との関連性が高いことが報告されている⁴⁾。油症患者では先に述べたように体内に蓄積するPCBにより superoxide が産生され、慢性的な酸化状態にあると考えられている²⁾。また悪性腫瘍の発生頻度も高いのではないかと危惧されている。尿検体の採取は患者の痛みを伴わず、しかも簡便であり、検

Address for Correspondence: Satoko SHIBATA
Department of Dermatology Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan
E-mail: sstatoko@med.kyushu-u.ac.jp

診においても導入が可能である。そこで本研究では油症検診を受診した油症認定患者に対し、同意を得られた患者の尿中ジアセチルスペルミン (DiAcSpm) を測定し、ダイオキシン血中濃度ならびに生化学的検査項目に対する関連を検討し、ダイオキシン曝露の新しいマーカーとなりうるかを検討した。

研究方法

<対象者>

2005年9月3日から10月1日に福岡県で行われた油症検診において、従来の検診項目及び血中ダイオキシン類の他、尿中ジアセチルスペルミン濃度 (以下、DiAcSpm濃度) を測定した。調査は全体で129名について行われたが、その中の認定患者85名について統計解析を行った。ダイオキシン類、生化学検査値は2005年度測定値であるが、1人のみはダイオキシン類レベルが未測定であったため、2003年度の値を用いた。

平均年齢 (SD) は、66.0 (11.7) 歳、最小、最大値はそれぞれ、37, 89歳であった。対象者85名の性、年齢構成を表1に、解析対象のDiAcSpm濃度、ダイオキシン類レベル (血液脂質中濃度)、

生化学検査値を表2に示す。

<尿採取方法>

配布した紙カップに尿を採取し、PP製ピペットで3回吸引し、15 ml 容量のFALCONチューブに蓄尿した。採取後のチューブは速やかに-20°Cで測定時まで凍結した。

<ジアセチルスペルミン (DiAcSpm) 測定法>

ジアセチルスペルミン (DiAcSpm) に特異的な抗体を用いた競合ELISA法により、尿中のDiAcSpmを測定し、クレアチニン補正をおこなった。

<解析方法>

DiAcSpm濃度とダイオキシン類レベル及び生化学検査値との関連を多重線形回帰モデルを用いて解析した。性は男女の2値、年齢は3段階 (59歳以下, 51-59歳, 60歳以上) のダミー変数として調整した。ダイオキシン類レベル及び生化学検査値で偏りの大きなものは対数変換を行って回帰した。

表1 性年齢構成

年齢	男性	女性
37-39	2	1
40-49	2	4
50-59	7	6
60-69	7	17
70-79	16	16
80-89	2	5
計	36	49

表2 生化学検査値

検査項目	平均	SD	最小~最大値
DiAcSpm 補正值 (nM/g・Cre)	186.1	116.4	55~951
2,3,4,7,8-PeCDF	214.4	250.3	3~1284
3,3',4,4',5-PeCB (#126)	76.5	47.9	5~234
3,3',4,4',5,5'-HxCB (#169)	158.0	121.8	12~644
AST (U/L)	24.8	15.0	14~137
ALT (U/L)	23.9	18.9	8~139
LDH (U/L)	205.8	34.6	140~328
g-GTP (U/L)	37.6	33.8	11~178
Cr (mg/dl)	0.75	0.18	0.46~1.42
Amy (U/L)	108.0	38.8	46~268
UA (mg/dl)	5.32	1.34	2.0~9.9
T-Cho (mg/dl)	203.2	35.1	130~282

表3 性・年齢で調整した多重直線回帰による回帰係数

説明変数	回帰係数* (95%信頼区間)	両側P値
log ₁₀ (2,3,4,7,8-PeCDF)	-0.009 (-0.082~0.064)	0.81
log ₁₀ (3,3',4,4',5-PeCB (#126))	-0.041 (-0.193~0.110)	0.59
log ₁₀ (3,3',4,4',5,5'-HxCB (#169))	0.036 (-0.095~0.166)	0.59
log ₁₀ (AST (U/L))	0.135 (-0.133~0.403)	0.32
log ₁₀ (ALT (U/L))	0.073 (-0.118~0.265)	0.45
log ₁₀ (LDH (U/L))	-0.335 (-0.964~0.295)	0.29
log ₁₀ (g-GTP (U/L))	0.025 (-0.142~0.192)	0.77
log ₁₀ (Cr (mg/dl))	-0.407 (-0.945~0.132)	0.14
log ₁₀ (Amy (U/L))	-0.114 (-0.407~0.179)	0.44
UA (mg/dl)	-0.027 (-0.062~0.007)	0.12
T-Cho (mg/dl)	-0.00025 (-0.00155~0.00106)	0.71

* 説明変数の1増加に伴う log₁₀ (スペルミン濃度) の変化

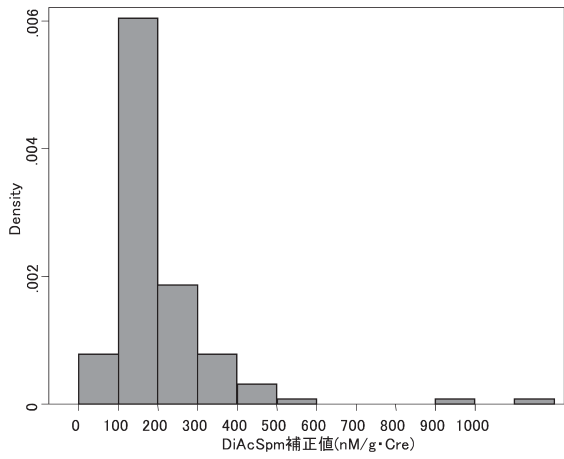


図 1 a 尿中ジアセチルスペルミンの分布

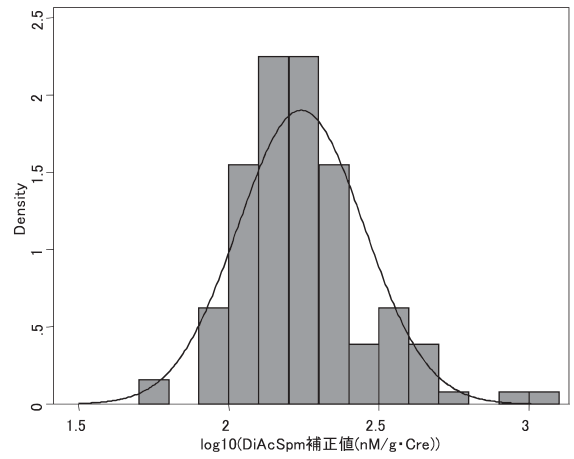


図 1 b 尿中ジアセチルスペルミンの分布

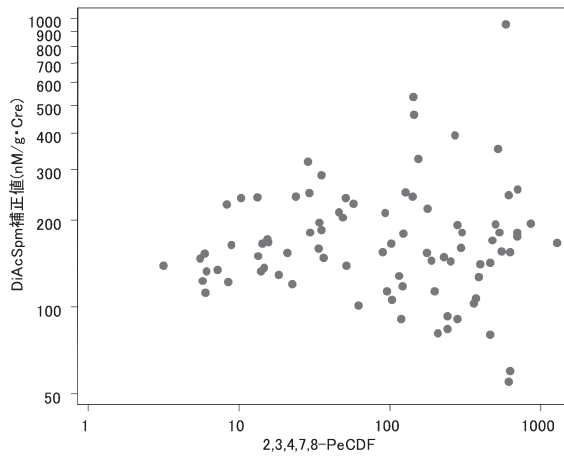


図 2 a 尿中ジアセチルスペルミンと PeCDF

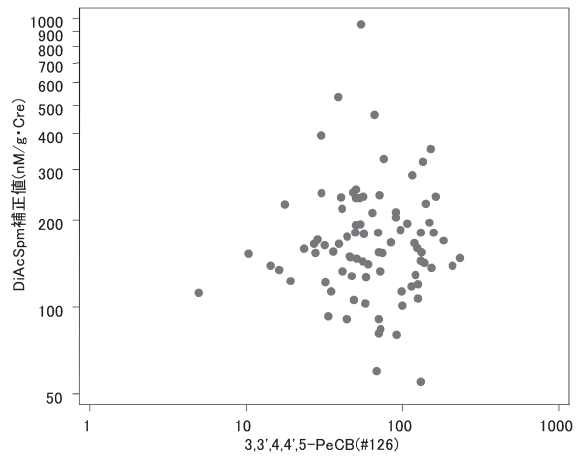


図 2 b 尿中ジアセチルスペルミンと PCB

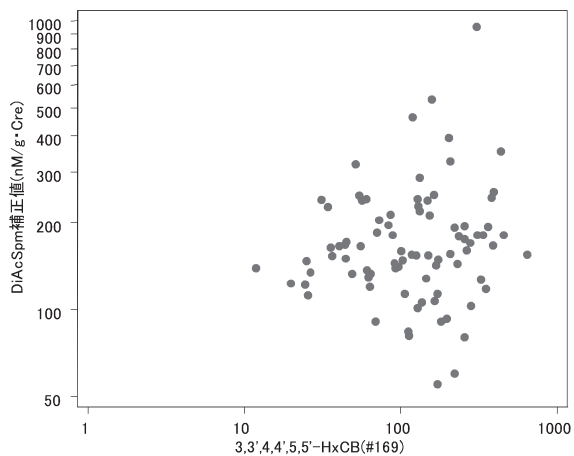


図 2 c 尿中ジアセチルスペルミンと HxCB

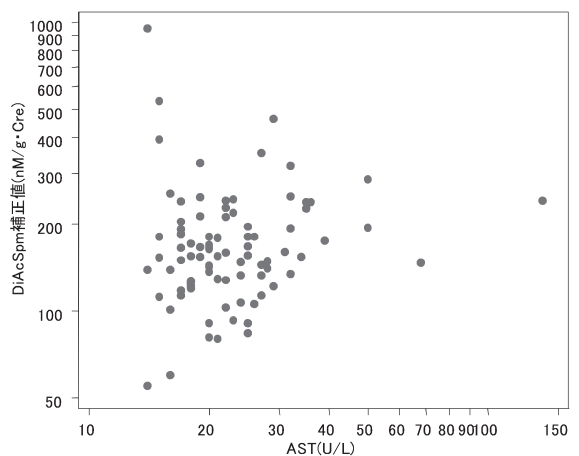


図 2 d 尿中ジアセチルスペルミンと AST

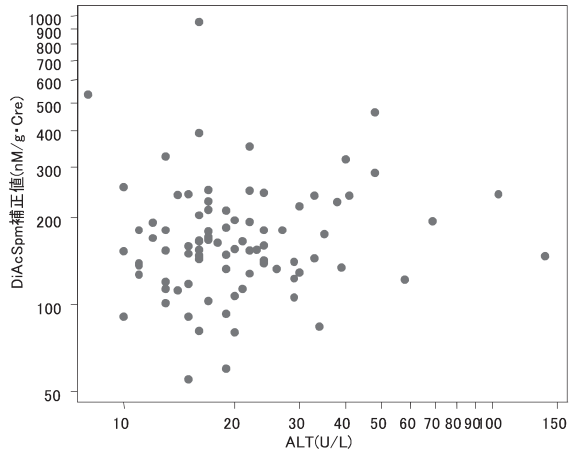


図 2 e 尿中ジアセチルスペルミンと ALT

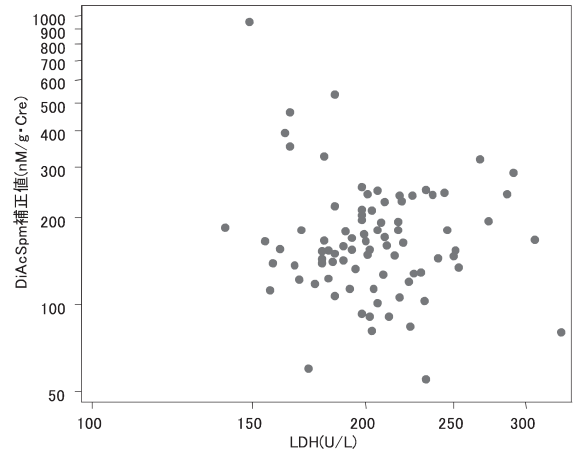


図 2 f 尿中ジアセチルスペルミンと LDH

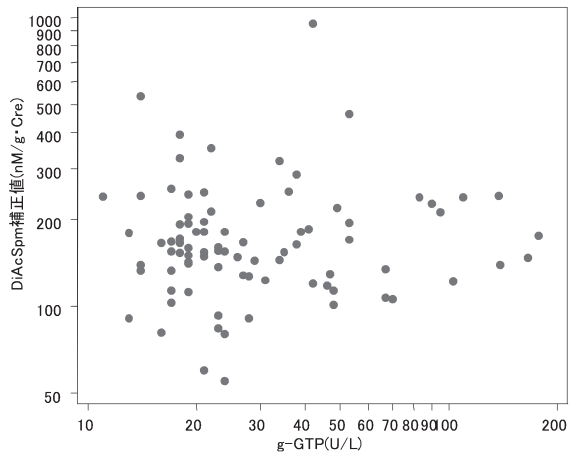


図 2 g 尿中ジアセチルスペルミンと γ -GTP

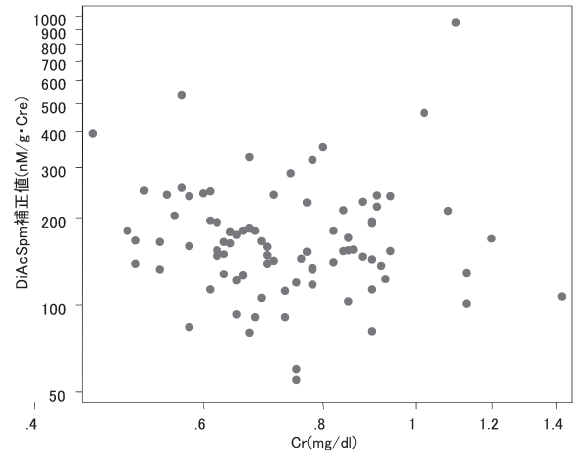


図 2 h 尿中ジアセチルスペルミンとクレアチニン

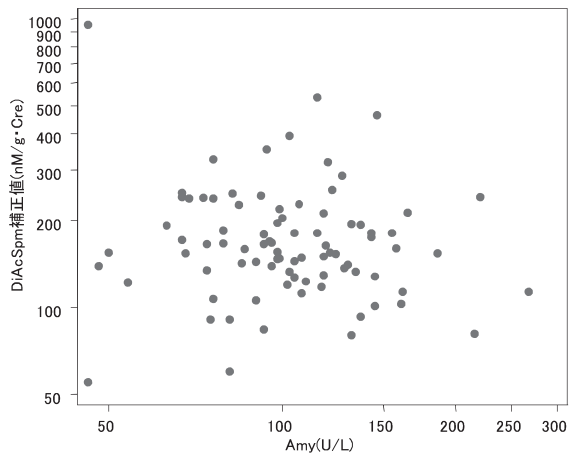


図 2 i 尿中ジアセチルスペルミンとアミラーゼ

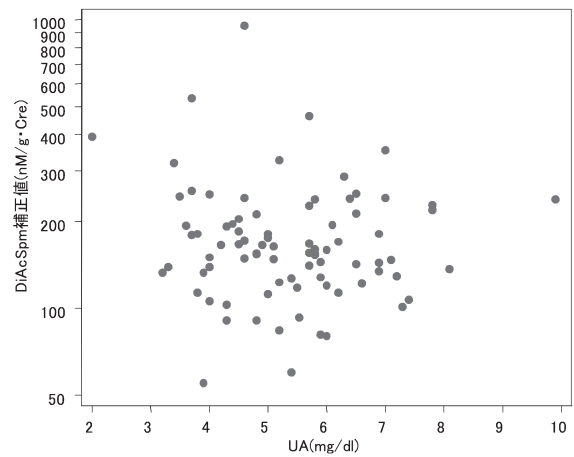


図 2 j 尿中ジアセチルスペルミンと尿酸

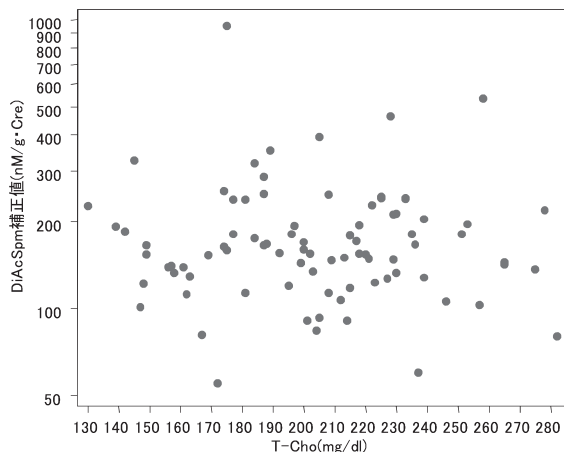


図2k 尿中ジアセチルスペルミンとコレステロール

結 果

尿中ジアセチルスペルミン (DiAcSpm) 濃度の平均値は 186 nM/g・Cre, 最大値 951 nM/g・Cre, 最小値 55 nM/g・Cre であった。85 名の測定値の分布を図 1 に示す。正常値は男性で 243 (nM/g・Cre) 以下, 女性 354 (nM/g・Cre) 以下とした。図 1 に示すように, ほとんどが正常値以下の結果であった。解析対象のダイオキシン類レベル (血液脂質中濃度), 生化学検査値を表 2 に示し, 各検査項目と DiAcSpm 濃度の散布図を図 2 に示す。表 3 に回帰解析の結果 (性・年齢調整回帰係数) を示す。表 3 に示すように, 尿中 DiAcSpm 濃度と, 今回解析されたダイオキシン類及び生化学検査値との関連は, いずれも統計学的に有意ではなかった。

考 察

ポリアミンは核酸その他の物質との広汎な相互作用を通じて蛋白質合成, 核酸合成の過程に影響を与え, 細胞増殖およびその制御に重要な役割を果たすと考えられている。活発に増殖する組織における代謝活性化を反映して, 癌患者においては尿中ポリアミン排泄量が増加する傾向が認められる⁴⁾。その中でも N1, N12-ジアセチルスペルミン, N1, N8-ジアセチルスペルミジンという 2 種類のジアセチルポリアミン (DiAcSpm) は健常者の尿中にはごく僅かしか存在しないが, 尿路悪性腫瘍 (前立腺癌, 腎癌, 精巣腫瘍など) の患者の尿中で高頻度に, また著明に上昇することがわかった⁵⁾⁶⁾。一方, 大腸癌について, 腫瘍マーカー

としての DiAcSpm, CEA の陽性率を検討したところ, いずれの病期においても DiAcSpm は CEA よりも高い陽性率を示し, 特に, stage 0 および stage I の比較的早期の癌に対しては DiAcSpm の陽性率は CEA の 6 倍であったと報告され⁷⁾, その他の癌についても腫瘍マーカーになりうると期待されている。油症患者においては, 先に述べたように慢性的に酸化状態にあるとされ, 以前より癌の発生が危惧されている。本研究では福岡県の 85 名を解析対象としたが, 正常値以上を示した症例はわずかに 7 名であり, 血液中 PCB, やダイオキシン類との関連は認められなかった。

参 考 文 献

- 1) 油症の健診と治療の手引き 2004 全国油症治療研究班・追跡調査班。
- 2) Oakley GG, Devanaboyina U, Robertson LW and Gupta RC: oxidative DNA damage induced by activation of polychlorinated biphenyls (PCBs): implications for PCB-induced oxidative stress in breast cancer. *Chem. Res. Toxicol.* 9, 1285-1292, 1996.
- 3) Shimizu k et al Lipid peroxidation is enhanced in Yusho victims 35 years after accidental poisoning of polychlorinated biphenyls in Nagasaki, Japan. *J Appl. Toxicol.* 2006 Dec 22; [Epub ahead of print].
- 4) Russell, DH: Increased polyamine concentrations in the urine of human cancer patients. *Nature New Biol.* 233, 144-145, 1971.
- 5) Hiramatsu, K, Sugimoto M, Kamei S, Hoshino M, Kinoshita K, Iwasaki K and Kawakita M: Determination of amounts of polyamines excreted in urine: demonstration of N1, N8-diacetylspermidine and N1, N12-diacetylspermine as components commonly occurring in normal human urine. *J. Biochem.* 117, 107-112, 1995.
- 6) Sugimoto, M, Hiramatsu K, Kamei S, Kinoshita K, Hoshino M, Iwasaki K and Kawakita M: Significance of urinary N1, N8-diacetylspermidine and N1, N12-diacetylspermine as indicators of neoplastic diseases. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 121, 317-319, 1995.
- 7) 高橋慶一, 平松恭子, 川喜田正夫, 森武生, 山口達郎, 松本寛, 宮本英典, 玉森佳子: 臨床病理 52, 332-335, 2004.

(受付 2007-4-2)