

# マルホ皮膚科セミナー

2022年1月3日放送

「第120回日本皮膚科学会総会 ⑥

教育講演 13-2 油症と塩素ざ瘡」

九州大学病院 油症ダイオキシン研究診療センター  
センター長 辻 学

## はじめに

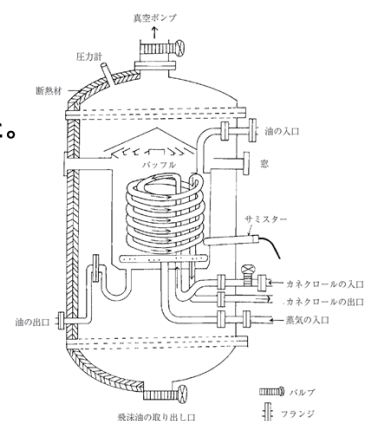
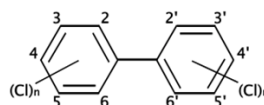
油症はカネミ油症とも呼ばれ、1968年に発生しました。

当時、年齢性別を問わず皮疹と皮膚の着色、爪の黒色変化、手・足の著しい脱力感などの訴える多くの患者さんが、九州大学病院を受診したとされています。その後、九州大学病院内に研究班が発足し、その症状が家族内に多いこと、地域に限定的であることに着目して、調査を行ったところ、これらの患者さんは、ある食用米ぬか油を摂取していることが分かりました。実は、この食用米ぬか油は加熱して脱臭する工程で、その脱臭タンクにポリ塩化ビフェニル:PCB が使用されていました。何らかの原因で加熱されたPCB が米ぬか油に混入してしまい、その米ぬか油を食べて、このような症状が起こることが分かりました。

## カネミ油症(油症:1968)

- ・食用米ぬか油を加熱して脱臭する。
- ・脱臭タンクにPCB\*が使用されていた。
- ・加熱されたPCBが米ぬか油に混入した。

PCB:ポリ塩化ビフェニル



Mitoma C, et al. Yusho and its latest findings-A review in studies conducted by the Yusho Group. Environ Int. 2015;82:41-8.

## 皮膚症状

油症の皮膚症状では塩素ざ瘡という特徴的な皮膚症状を呈します。

塩素ざ瘡はダイオキシン類などによって生じる毛嚢一致性の面皰、丘疹・膿疱、囊肿の総称です。この塩素ざ瘡は、たくさんのざ瘡を生じるだけではなく、色素沈着を伴うこと、そして、治った時に癬痕を残すことが、特徴として挙げられます。油症患者では、この多数の塩素ざ瘡が認められ、その重症度は血中のダイオキシン類の濃度と相関することが分かっています。そして、皮膚だけではなく、爪、口の中の歯肉にも広い範囲で色素沈着を生じます。

## カネミ油症(油症)の症状

### 塩素ざ瘡



<https://www.kyudai-derm.org/part/yusho/index.html>

## Aryl Hydrocarbon Receptor (AHR)の研究

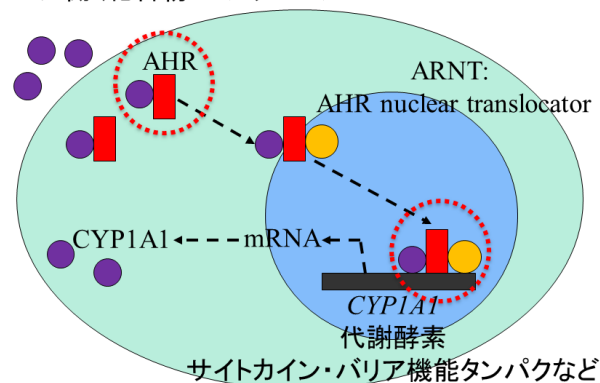
これまでの研究で、油症は、加熱された PCB がダイオキシン類に変化し、これが細胞に影響を与えて健康被害を生じることが分かりました。そして、油症の研究は、ダイオキシン類の人体への慢性的な影響を研究することにもつながるため、その研究結果は世界的にも非常に注目されることになりました。その研究の鍵となるのが、ダイオキシン類の働きを決める Aryl Hydrocarbon Receptor (AHR)という受容体です。この受容体がダイオキシン類による健康被害を何とか治療しようとする際にその標的になると考えられています。

それではまず、ダイオキシン類が AHR に働きかけるという現象について示していきたいと思います。ダイオキシン類を研究室で用いて実験するという事は、その実験をする研究者はもとより、研究施設全体が危険に晒される可能性があります。そこで、ダイオキシン類と同じ働きをする化合物であるベンゾピレンという物質を用いて実験を行っています。ベンゾピレンは、環境汚染物質で、タバコの煙、ディーゼルガス、PM2.5 をはじめとした大気汚染より検出されることが報告されています。

次に、AHR の細胞内での働きについて説明します。ベンゾピレンが細胞内に入ると、まず細胞質にある AhR と結合します。ベンゾピレンと結合した AhR は、ARNT という核内輸送体と重合体を形成し、核内へ移動します。つまり、AhR は定常状態では、細胞質に存在し、ダイオキシン類が細胞内に入ると、核内へ移動するという特徴があります。

## Aryl Hydrocarbon Receptor (AHR) の活性化経路

AHRに働く化合物:ベンゾピレン



次に、ベンゾピレンによって活性化した AHR がどのような働きをするかについて、お話します。この活性化した AHR は活性酸素を産生します。活性酸素は、細胞にダメージを与え、炎症やガンを引き起こすと考えられています。私たちの研究ではベンゾピレンを加えると、用量依存性にたくさんの活性酸素が産生されることがわかりました。さらにこのベンゾピレンは活性酸素によって IL-8 というケモカインを誘導することがわかりました。この IL-8 は、好中球の遊走や機能を増強する働きがあります。したがって、ざ瘡は喫煙によって増悪することが明らかとされていますが、その原因の一つにタバコに含まれるベンゾピレンによる AHR の活性化が関与するのではないかと考えています。

### 塩素ざ瘡の発症機序

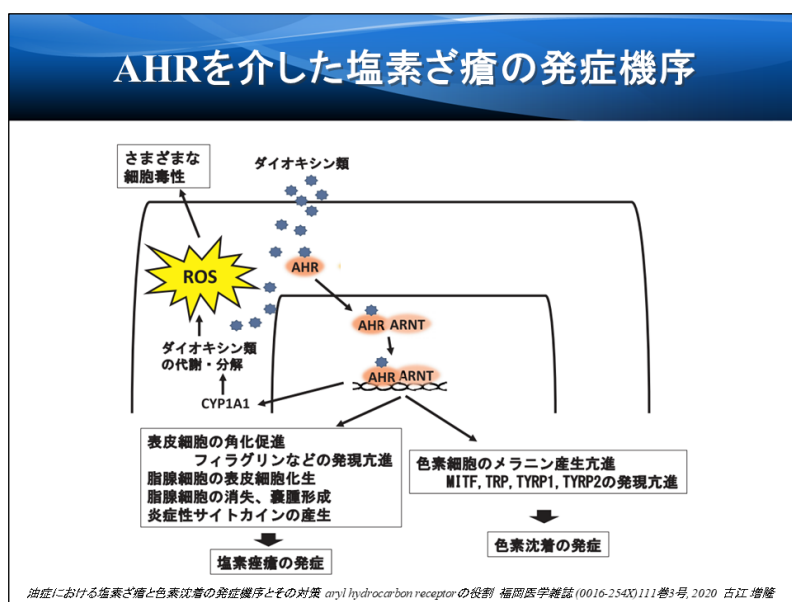
次に、塩素ざ瘡の発症機序について説明いたします。まず、表皮細胞の AHR がダイオキシン類によって活性化すると、表皮細胞の角化が亢進します。特に、染色体 1q 21 領域に存在する表皮分化複合体 (Epidermal Differentiation Complex: EDC) の遺伝子、具体的にはフィラグリンなどの発現が増強します。次に、脂腺細胞の AHR が活性化すると、脂腺細胞の表皮細胞化性をきたし、最終的には、脂腺細胞は縮小または消失します。さらに先ほど、ベンゾピレンによる IL-8 というケモカインの産生についてご説明いたしましたが、AHR がダイオキシン類によって活性化すると、TNF- $\alpha$ ・IL-1・IL-8 の産生が誘導されることが報告されています。

このような AHR を介した機序から塩素ざ瘡を生じると考えられています。実際に塩素ざ瘡の組織を免疫組織染色で検討すると、その部分の表皮細胞で CYP1A1 という AHR の活性化によって誘導される代謝酵素が多く発現することが確認されています。

したがって、塩素ざ瘡の治療ではダイオキシン類による AHR の活性化を防ぐことが重要であると考えます。そこで、私たちは AHR の活性化を防ぐ、化合物スクリーニングを行いました。すると、漢方薬である桂枝茯苓丸・黄連解毒湯がダイオキシン類による AHR の活性化を防ぎ、活性酸素の産生を抑える働きがあることがわかりました。

### 漢方薬の効果とメカニズム

漢方薬の効果とそのメカニズムですが、漢方薬は、効能効果を実感するが、どのようにして効果を発揮しているか、そのメカニズムは、よく分かっていませんでした。私達の研究で、桂枝茯苓丸・



黄連解毒湯の効果には、AHR が重要な働きをすることが初めて明らかとなりました。この結果は、AHR に対する効果が、漢方薬の効果を評価する新たな指標となる可能性を示唆しています。

この研究結果を示す根拠となった実験について紹介します。まず、表皮細胞という皮膚の細胞を培養しました。そこにベンゾピレンを加えて、AHR を活性化します。この時に桂枝茯苓丸の有効成分を加えた場合に、ベンゾピレンによる AHR の活性化が抑えられるかについて、検討しました。そうすると、ベンゾピレンでは、AHR が核に移動しますが、桂枝茯苓丸の有効成分をそこに加えていると、AHR は核に移動せずに、細胞質に留まることが明らかになりました。

これにより、桂枝茯苓丸の有効成分はベンゾピレンによる AHR の活性化を抑える働きがあることがわかりました。

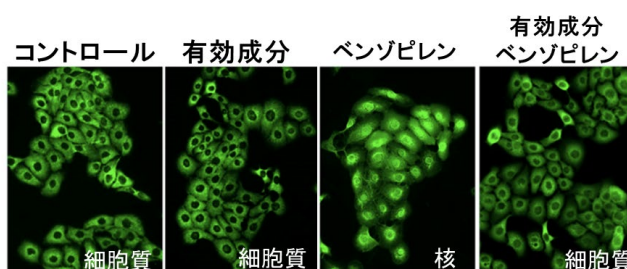
次に、ベンゾピレンによる活性酸素の産生について、検討しました。ベンゾピレンは活性酸素を産生しますが、桂枝茯苓丸の有効成分はこの活性酸素の産生を抑えることが明らかになりました。

次に、黄連解毒湯についても検討を行いました。先ほどの結果と同様になりますが、ベンゾピレンは AHR を核内へ誘導しますが、黄連解毒湯の有効成分は、この核内への誘導を妨ぎ、AHR を細胞質に留める働きがあることがわかりました。

これまでに、桂枝茯苓丸は油症の症状を緩和することが、臨床研究で明らかになっています。さらに黄連解毒湯にもその効果があることがわかりました。

桂枝茯苓丸と黄連解毒湯は、併用することが可能です。今後は、両者を組み合わせて塩素ざ瘡の治療に積極的に使っていく予定です。

### 桂枝茯苓丸の有効成分は、AHRの活性化を抑える働きがある。

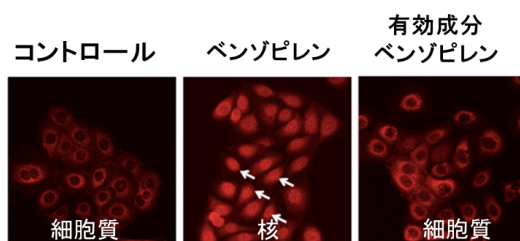


緑色：AHR

ベンゾピレンによる活性化を防いでいる

*Uchi H and Furue M et al, Journal of Dermatol Sci, 2017*

### 黄連解毒湯の有効成分は、ベンゾピレンによるAHRの活性化を抑える。



赤色：AHR

ベンゾピレンによるAHRの活性化を防いでいる

*Tanaka Y and Tsuji G et al, Antioxidants 2020*