

(75)

氏名(生年月日)	キク 鞠	チヨウ 超	エイ 英
本籍			
学位の種類	博士(医学)		
学位授与の番号	乙第2034号		
学位授与の日付	平成13年2月23日		
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当(博士の学位論文提出者)		
学位論文題目	血清中サイトカイン測定の公衆衛生学的意義について		
論文審査委員	(主査)教授 香川 順		
	(副査)教授 村木 篁, 小早川隆敏		

論文内容の要旨

〔目的〕

本論文は、血清中の各種サイトカインが予防医学的なバイオマーカーとして意義を有するかどうかを検討することを目的としたものである。

〔対象および方法〕

本研究では独立したいくつかの集団におけるサイトカイン(IL-4, 6, 8, IFN- γ)を高感度化学発光ELISA法を用いて測定した。①保育園児：室内空気汚染の健康影響調査に同意した1~6歳までの186人の保育園児のうち血液採取に応じた60名(男児26名, 女児34名)。②製造工場従業員：アスベスト取扱作業者の呼吸機能の経年変化を調査している26~59歳までの男性従業員193名。193名のうち89名については1年後にも同様の調査を行った。③骨健診受診中高年女性：ある地域の集団骨検診に自発的に参加した女性のうち、卵巣摘出術、ホルモン療法、明らかな現病歴を持つものを除いた490名(平均年齢53歳, 30~80歳)を対象として採血した。

〔結果〕

①乳幼児におけるアトピーの有無による血清中サイトカイン濃度：非アトピー群のIL-4, 8が年齢とともに上昇する傾向が認められたが(IL-4: $r=0.48$, IL-8: 0.40)、各年齢において個体間のばらつきが大きく、またアトピーの有無により各サイトカインレベルには差は認められなかった。②成人男性における経年変化および胸部レントゲン所見との関係：初年度の193名の測定結果からは、肺線維化像陽性所見の有無、粉塵暴露濃度、喫煙歴、年齢のいずれの因子も各サイトカイン濃度との関連は認められなかった。翌年、193名中無

作為に抽出した89名につき同様に測定を行った。いずれのサイトカインも2回の測定値は良い相関を示し、個人のサイトカインレベルは1年を経ても比較的安定していることがわかった。その中でも特にIL-8は個人のバックグラウンドレベルが良く安定していることがわかった。③中高年女性における血清中IL-6濃度：IL-6濃度と年齢、骨強度、エストラジオールのいずれの因子とも相関は認められなかった。

〔考察〕

今回取り上げた3つの独立した研究におけるそれぞれの作業仮説、①アレルギーの有無により血清サイトカインレベルは変化する、②肺の線維化により血清サイトカインレベルは変化する、③骨強度と血清IL-6濃度には関連がある、という3点はいずれも認めることはできなかった。これらの事実は、生体内におけるより軽度の変化は捉えることができないことを示している。このような変化を捉えることのできない大きな理由は、いわゆる「健康人」—疾病を有さない人—においても個体間のばらつきが極めて大きく、しかもその理由が不明の点である。また、疾病が生体内の局所に限られる場合には必ずしも循環血液中の濃度に反映されないことも考えられる。バイオマーカーとしての役割を果たすためには、いわゆる健康人における基準値が明らかにされていることが不可欠である。もちろん、いずれのバイオマーカーにおいても個体差があるため、各個人の基準値を把握することがより望ましい。また、年齢や性別、喫煙において変動するものについては、その点においても考慮し、基準値からの変化が生理的変動の範囲かどうかを定める必要がある。

〔結論〕

血清中サイトカイン濃度はいわゆる健康人においても個体差が極めて大きく、前疾病状態を把握することは困難であり、予防医学的意義を有するバイオマーカーとしては不適である。但し、極めて高値を示した

者について注目し、経時的変動を含めた、より詳細な検討により慢性疲労のような通常の検査では確認できない何らかの前疾病状態を捉える可能性があるかもしれない。

論文審査の要旨

血清中の各種サイトカインが予防医学的なバイオマーカーとしての意義を有するかどうかを、①60名の1～6歳の保育園児、②193名の26～59歳のアスベスト取扱作業員、③490名の30～80歳までの骨健診受診の中老年女性を対象に調査を行った。サイトカイン（IL-4、-6、-8、IFN- γ ）は高感度化学発光ELISA法を用いて測定した。保育園児のIL-4と-8は年齢と共に上昇傾向がみられたが、アトピーの有無別では差が認められなかった。アスベスト取扱作業員の肺線維化像陽性所見の有無、粉塵暴露濃度、喫煙歴、年齢のいずれの因子も各種サイトカイン濃度との間に関連が認められなかった。中老年女性のIL-6濃度と年齢、骨強度、エストロジオールのいずれの因子とも相関は認められなかった。

以上の結果から、サイトカイン濃度は、いわゆる健康人において個体差が極めて大きく、前疾病状態を把握するのは困難であり、予防医学的意義を有するバイオマーカーとしては不適であることが示された。

主論文公表誌

血清中サイトカイン測定の公衆衛生学的意義について

日本衛生学雑誌 (Japanese Journal of Hygiene) 第54巻 第4号 615-621頁 (平成12年1月発行) 鞠超英, 佐藤敏彦, 香川順, 金子勝一

副論文公表誌

- 1) 空気中の汚染物質と呼吸器疾患の現状—空気中の汚染物質, 刺激物質およびアレルギー二酸化炭

素一. 喘息 12(3):37-41 (1999) 香川順, 鞠超英

- 2) 室内化学物質汚染とアレルギー疾患. 小児科 41(10):1757-1762 (2000) 香川順, 鞠超英

- 3) Interleukin-6 and interleukin-8 levels in serum and synovial fluid of patients with osteoarthritis (変形性膝関節症患者における血清中, 関節液中のIL-6, IL-8レベルについての検討). Cytokines, Cell Molther 6: 71-79 (2000) Kaneko S, Satoh T, Chiba J, Ju CY, Inoue K, Kagawa J