

Title	カネミ油症原因物質の究明に関する研究
Author(s)	堀, 伸二郎
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	https://hdl.handle.net/11094/33519
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名・(本籍)	堀 伸二郎
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第 5876 号
学位授与の日付	昭和 58 年 1 月 27 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位論文題目	カネミ油症原因物質の究明に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 近藤 雅臣 (副査) 教授 鎌田 皎 教授 岩田平太郎 教授 青沼 繁

論文内容の要旨

緒論

1968年に西日本一帯に発生した油症が熱媒体として使用されていたカネクロール400(KC-400)を多量混入したカネミライス油(原因油)の摂取により起こったことは良く知られている¹⁾。以来、市販のPCB製品(KC-400など)を用いて、油症解明が試みられた²⁾。しかし、これらの実験は油症を解明するものではなかった。そこで、油症および原因油の再検討がなされた。

その結果、油症とPCB単独汚染である職業的PCB暴露者や一般環境汚染との間につきのような相違点が明らかになった。

1) 原因油中にはPCBと共にPCBと同量のPCQ³⁾や微量のPCDF⁴⁾が存在する(Fig. 1)。また、このPCB組成は元の熱媒体(KC-400)と異なっている⁵⁾(Fig. 2)。

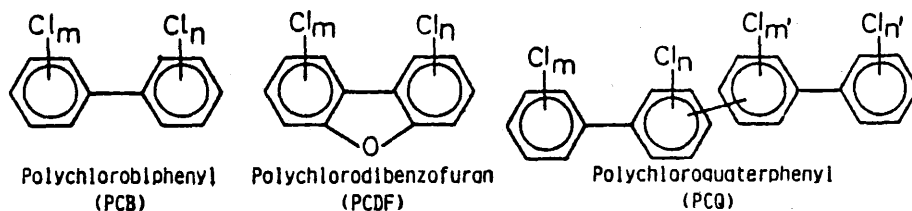


Fig. 1. Structures of PCB, PCDF and PCQ

油症の特徴的所見：顔面や背中などの痤瘡様皮疹（クロルアクネ），歯肉，爪，結膜などへの色素沈着，眼瞼マイボーム腺の異状，血清トリグリセライドの著明な増加，免疫機能の低下

- 2) 油症患者の体内PCB組成比は、一般健常者や職業的PCB暴露者と異なり、特異的なPCB組成を示している⁶⁾(Fig. 3)。
- 3) 油症患者と職業的PCB暴露者とは、その症状が異なる⁷⁾。すなわち、職業的PCB暴露者は血中PCB濃度が高くなるに高いにもかかわらず臨床症状(皮膚症状)は軽度で、PCB取扱いを中止すれば短期間でその症状は治癒する。一方、油症患者は、発症後8年以上たっても皮膚症状が続く。

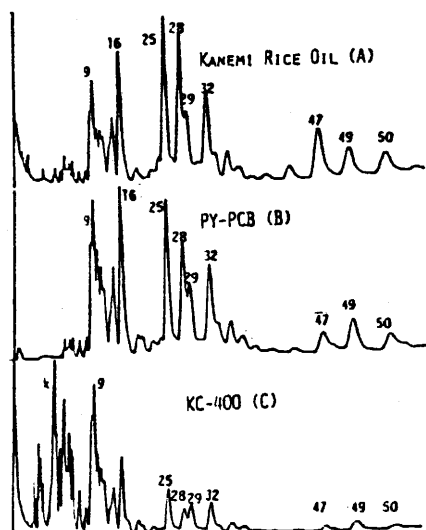


Fig. 2. Gas chromatograms of PCB residues in rice oil, PY-PCB and KC-400

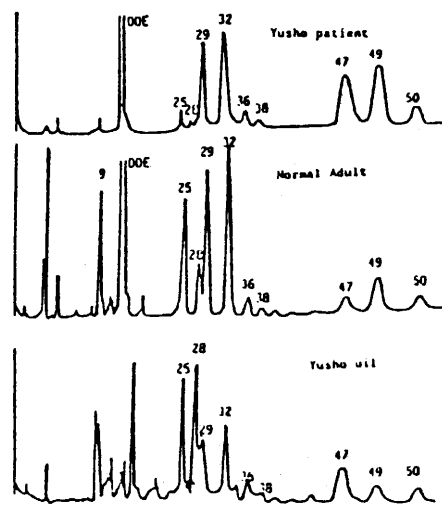


Fig. 3. Gas chromatograms of residues in Yusho patient and normal adult

したがって、上記の相違点を説明することにより、油症原因物質の究明のみならず油症発症機序解明に有益な知見を得ることができるものと考えられる。

本研究はこれらの観点から、まず、油症の原因物質の主体はPCBではなく、原因油中に含まれるPCDFであることを明らかにするとともに油症発症機構に関して考察した。

第1章 PCB関連物質の生体内動態

油症原因油中には、PCB以外に多量のPCQが存在する。しかし、このPCQや原因油由来のPCB(PY-PCB)については、その生体内動態の報告は全くない。

そこで、PCQやPY-PCBの生体内挙動を実験動物を用いて検討した。

PCQはPCBと異なり肝臓に高濃度蓄積される。一方、臓器中に残留するPCQの生物学的半減期(B. H. L)は、肝臓における14.11日から脂肪組織の41.30日の間であり(Table. 1), PCBよりも残留性は強い。

各組織中に蓄積されたPCQの間には質的な差異が認められた。すなわち、肝臓では脂肪組織に比べて高塩素PCQ(7Cl~9Cl)が多く、また、各組織においても摂取後の期間が長くなるほど高塩素PCQが多く存在した(Fig. 4)。

油症原因油中に含まれるPCB(PY-PCB)はKC-400の約2.5倍も蓄積性が高く、また、蓄積PCB組成も両PCB間で大きく異なった。(Fig. 5)。

Table 1. Biological Half Life (B.H.L.) of PCQ in Rat Tissues

Organ and tissue	Duration (day)	Regression equation	B.H.L. (day)
Liver	1-11	$Y = -0.0672x + 1.5662$	4.48
	11-50	$Y = -0.0289x + 1.0834$	14.11
Kidney	1-10	$Y = -0.0439x + 0.5275$	6.85
	10-50	$Y = -0.0158x + 0.2125$	19.11
Lung	1-14	$Y = -0.0640x + 0.5475$	4.71
	14-50	$Y = -0.0089x + 0.2060$	33.70
Heart	1-20	$Y = -0.0315x + 0.4497$	9.57
	20-50	$Y = -0.0109x + 0.0537$	27.57
Brain	1-50	$Y = -0.0134x - 0.4175$	21.51
Spleen	1-10	$Y = -0.0716x + 0.3743$	4.21
	10-50	$Y = -0.0092x - 0.2683$	32.91
Thymus	1-10	$Y = -0.0555x + 0.3302$	5.42
Adipose tissue	1-12	$Y = -0.0287x + 0.7414$	10.50
	12-50	$Y = -0.0073x + 0.4603$	41.30
Blood	1-10	$Y = -0.0704x + 0.1191$	4.28
	10-50	$Y = -0.0140x - 0.7125$	21.57

$Y = \log y$

y : residue of PCQ in each tissue (ppm)

x : duration (day)

PCQ was given orally at a dose of 1.26 mg/rat/day for 10 days.

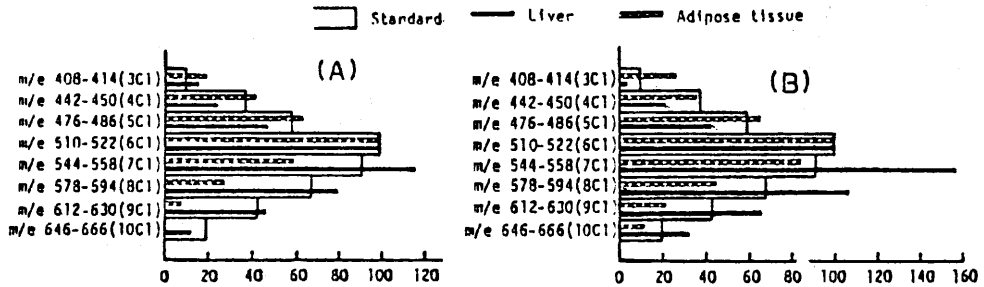


Fig. 4. Relative ratio in each GC/MS chromatogram area of standard PCQ, the residues found in the adipose tissue and liver of a mouse (A) 1 day and (B) 28 days after PCQ administration (m/e 510-522 (6C1) is 100.)

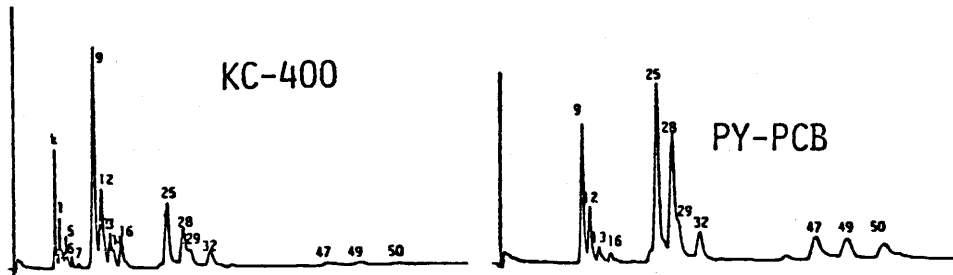


Fig. 5. Gas chromatograms of accumulated PCB in the liver of monkeys KC-400(5mg/day) or PY-PCB(5mg/day) was orally given for 20 weeks.

すなわち、KC-400 投与群では、2, 4, 4'-trichlorobiphenyl (ピークK), 3, 4, 2', 4'-tetrachlorobiphenyl (ピーク9) などの3~4塩化PCBが全体の約60%を占めていた。一方、PY-PCB投与群では、3~4塩化PCBは約20%であるが、3, 4, 2', 4', 5'-pentachlorobiphenyl (ピーク25), 3, 4, 2', 3', 4'-

pentachlorobiphenyl (ピーク28)を主体とする5塩化PCBは約50%を占めていた。特に、毒性と相関があると言われているメチルコラントレン型酵素誘導を示すピーク25, 28, 47(3, 4, 2', 3', 4', 5'-hexachlorobiphenyl)⁹⁾の量はPY-PCB投与群で多く、KC-400投与群の約10倍もの量であった。

以上の結果は、油症患者体内のPCB関連物質の分析値^{9), 10)}と良く一致することなどから、1981年度より血中PCQの測定値が油症認定基準の一つに加えられた。

第2章 油症患者体内に残留する特異的PCB組成の成因

油症患者体内に残留するPCB組成は、職業的PCB暴露者や一般健常者のそれらと異なり、特異的なPCB組成を有している⁹⁾さらに、油症の臨床症状と密接に相関する¹¹⁾

したがって、この特異的PCB組成は油症発症と重要な関係があると考え、実験動物を用いてその説明を試みた。

油症患者体内に残留する特異的PCB組成をマウスを用いて再現する実験の結果、KC-400単独投与では再現出来ないことが明らかになり(Fig. 6, KC-400*)、油症原因油を投与することにより、はじめて再現が可能になった(Fig. 6, KANEMI RICE OIL)。

そこで、その再現は、油症原因油中のPCB組成に起因するのか、あるいは、微量に存在するPCDFの影響によるのかを検討した。

まず、油症原因油から分離したPCBを単独投与したところ、KC-400単独投与と同様、油症患者特有のPCB組成は再現しなかった(Fig. 6, PCB***)一方、KC-400や油症由来のPCBとPCDFを同時に投与すると、油症患者に特有のPCB組成が再現した(Fig. 6, KC-400 + PCDF**, PCB*** + PCDF**)

さらに、PCBとPCDFを同時投与したラット肝ミクロゾームを用いてin vitroでPCBを代謝させると、ピーク25, 28の減少した油症に近いPCB組成が得られた。

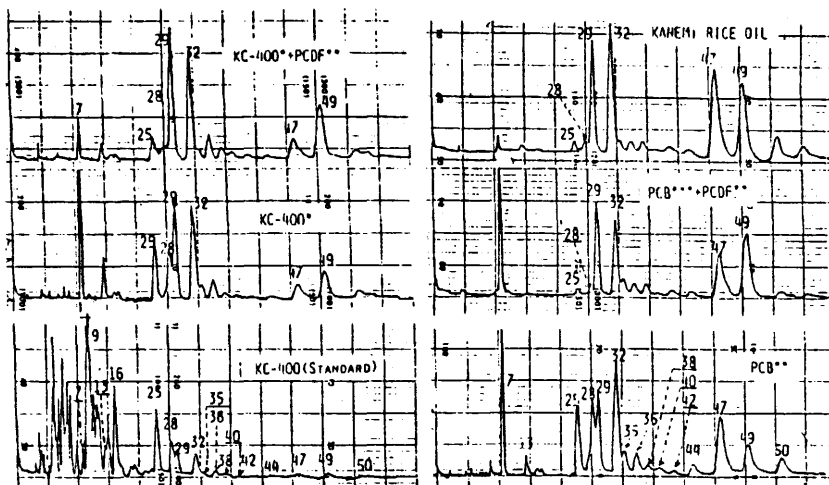


Fig. 6. Gas chromatograms of PCB residues in treated mice

- * KC-400 (750ppm)
- ** PCDF (K-PCDF) fraction from Kanemi rice oil
- *** PCB (K-PCB) fraction from Kanemi rice oil

以上のことから、油症患者体内に残留する特異的PCB組成は、PCDFの存在により特定のPCB異性体(ピーク25, 28)が代謝促進された結果、形成されることが判明した。

したがって、このPCDFが油症に重要な役割をはたしていることが示唆された。

第3章 油症原因物質の究明

一部職業的PCB暴露者を除いて、人体に侵入するPCBは市販PCB組成(KC-400など)と異なっており、前章などの結果より生体に与える影響も相違すると考えねばならない。特に油症原因究明は、PCB組成のみならず多量のPCQやPCDFの存在により、一層複雑さを増している。実際、油症と職業的PCB暴露者では、臨床症状が一部異なっている⁷⁾。

著者は、油症の解明にはPCB組成とともに共存するPCDF、PCQの影響を重視している。そこで原因油に含まれるPCB、PCQ、PCDF組成に類似の組成を持つPCB(PY-PCB)、PCQ、PCDFをそれぞれ作り出し、これらをラットおよびサルに投与し、その症状を油症の臨床症状と比較検討することにより、油症原因物質の再検討を試みた。

PY-PCB、PCQ、PCDFおよびこれらの混合物であるMix-1やKC-400などは、ラットの臓器重量、血液生化学的検査値、肝ミクロソーム薬物代謝酵素活性誘導能、免疫機能および病理組織像などに種々の影響を与えた(Table. 2)。なお、PCB組成の違いによっても生体影響が一部異なった。すなわち、KC-400はPY-PCBに比べて肝臓の病理組織像に強い影響を与えるが、酵素誘導作用は逆にPY-PCBより弱い。

以上のような影響を総合すると、その生体影響の強さはMix-1 > PCDF > KC-400 ≥ PY-PCB > PCQであった。特に、PCDFやこれを含んだMix-1では、体重抑制(Fig. 7)および強い胸腺萎縮や免疫機能抑制が観察された。しかし、このPCDFやMix-1においても、油症患者に特有の皮膚症状を発症させることは出来なかった。

そこで、人間に最も近い実験動物であるサルを用いて再度油症関連物質の生体影響を検討した。

P-KC-400(KC-400中に含まれる極微量のPCDFを除去したもの)、PY-PCB、PCQ、Mix

Table 2. Effect of PCB Related Compounds on Rats

	Mix-1 similar to Yusho PCB including PCQ and PCDF except PCQ and PCDF.	PY-PCB similar to Yusho PCB	PCQ	PCDF
Hair loss	±	±	±	±
Body weight	+ (↓)	±	±	+ (↓)
Serum triglyceride	++ (↓)	±	+ (↑)	+ (↑)
Serum cholesterol	++ (↑)	+ (↑)	±	+ (↑)
Immune suppression	++	+	+	++
Ratio (liver/weight /body weight)	++ (↑)	+ (↑)	±	+ (↑)
Ratio (thymus weight /body weight)	++ (↓)	±	±	++ (↓)
Hepatic microsomal enzym activity	+++ (↑)	+++ (↑)	+ (↑)	+++ (↑)

Animal : rat (SD, ♂, 5-week-old)

Dose : Mix-1 (PY-PCB 1mg + PCQ 1mg + PCDF 10ug/rat/day), PY-PCB (1mg/rat/day),
PCQ (1mg/rat/day) or PCDF (10ug/rat/day) was orally given for 22 day.

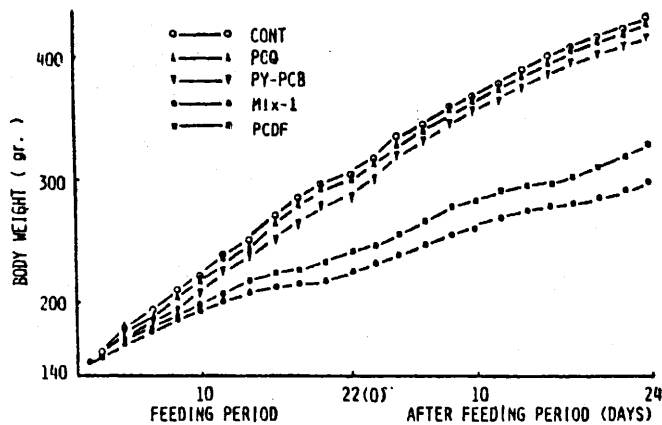


Fig. 7. Changes in body weight of rats dosed with Mix-1, PY-PCB, PCQ and PCDF

-2(PY-PCB, PCQ, PCDFの混合物で、PCQ, PCDFの量がMix-1より少ない)などでラットと同様の種々の影響が観察された(Table. 3)。しかし、ラットと異なり、Mix-2投与サルにおいて、油症特有の皮膚症状が認められた(Fig. 8)。

Table 3. Effect of PCB Related Compounds on Croo Monkeys

	P-KC-400 except PCDF	Mix-2 similar to Yusho PCB including PCDF	PY-PCB similar to Yusho PCB except PCDF	PCQ
Hair loss	±	+	±	±
Body weight	+(↓)	+(↓)	±	±
Serum triglyceride	±	±	±	++(↑)
Serum cholesterol	+(↓)	+(↓)	+(↑)	±
Immune suppression	+	++	+	+
Ratio (liver weight /body weight)	+(↓)	++(↓)	+(↓)	+(↓)
Hepatic microsomal enzym activity	+(↓)	++(↑)	+(↑)	+(↓)
Historogical change of liver	+	++	+	+

Animal : Croo monkey (♀, ca. 2.5 kg of body weight)

Dose : P-KC-400, Mix-2, PY-PCB or PCQ (5 mg /monkey/day) was orally given for 140 days (20 weeks).

そこで、このMix-2に含まれているPCDFを分離して、サルに投与したところ、Mix-2と同様に油症特有の皮膚症状を再現することが出来た。

以上の結果、油症の原因物質は、油症原因油中に含まれるPY-PCBやPCQでなく、PCDFであることが明らかになった。したがって、職業的PCB暴露者と油症患者の症状の違いは、PCB組成の違いよりも、その中に含まれるPCDFによるものである。



Fig. 8. Face and whole body of monkey fed Mix-2 for 16 weeks
The animal fed Mix-2 had periorbital edema, appearance of acne and hair loss in whole body.

結 論

本研究は、油症と職業的PCB汚染および一般環境汚染との間の相違点を解明することにより、油症解明を試みたものである。

油症原因油中にPCBと共に存在し、これまでその実態が全く知られていなかったPCQの生体内動態を明らかにした。すなわち、PCQはPCBと異なり肝臓に高濃度蓄積される。一方、PCQの生体における残留性はPCBよりも高いことが判明した。さらに、各組織中に蓄積されたPCQの間には質的な差異が認められ、肝臓中では脂肪組織にくらべて高塩素PCQが多く存在した。

PCB組成が異なれば、体内蓄積量および蓄積PCB組成が大きく異なることが明らかになった。

油症患者の症状と密接に関連している患者体内残留PCBの特異的な組成は、原因油中に含まれるPCDFにより発現することを明らかにした。サルを用いることにより、油症特有の症状を再現することに成功した。すなわち、サルにPCQ、PCB、PCDFの混合物やPCDFを投与すると油症特有の症状が発現した。以上の研究結果から、油症の主要原因物質は、油症原因油中に含まれるPCB(PY-PCB)やPCQではなく、その中に含まれているPCDFであることを明らかにし、今後のPCB汚染に対する研究および油症の治療に対し、基礎的な幾つかの知見を与えることが出来た。

文 献

- 1) 倉恒匡徳ら：福岡医誌，60，6（1969）
- 2) R. D. Kimbrough, R. E. Linder and T. B. Gaives: Arch. Environ. Health, 25, 354(1972)
- 3) H. Miyata, T. Kashimoto and N. Kunita: J. Food Hyg. Soc. Japan, 19, 364(1978)
- 4) 長山淳哉，増田義人，倉恒匡徳：福岡医誌，66，593（1975）
- 5) 増田義人，倉恒匡徳：福岡医誌，70，229（1979）
- 6) 井上義人，阿部純子，高松 誠：福岡医誌，66，610（1975）
- 7) 平山八郎：久留米医学会誌，41，1（1978）
- 8) H. Yosnimura, S. Yoshihara, N. Ozawa and M. Miki: Ann. N. Y. Acad. Sci., 320, 179(1979)
- 9) T. Kasnimoto, H. Miyata and N. Kunita: Fd. Cosmet. Toxicol., 19, 335(1981)

10) T. Kashimoto, H. Miyata, et al : Archives Environ. Health, 36, 321 (1981)

11) 幸田 弘, 増田義人: 福岡医誌, 66, 624 (1975)

論文の審査結果の要旨

油症患者の症状と密接に関連している患者体内残留PCBの特異的な組成が原因油中に含まれるPCDFにより発現することを明らかにした。このことからPCDFが油症発症に直接関連することが推察されたので、サルを用いこの物質を投与することにより検討を加え、本物質によりサルが油症と同じ症状を呈することを明らかにした。これらの結果から、油症発症の原因物質は油症原因油中に含まれるPCDFであることを証明した。この知見は今後のPCB汚染に関する研究ならびに油症治療法に対する新しい基礎的な研究成果として薬学博士の学位を授与するに値するものと判定した。