



Title	Investigation on the Excretion of 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin(TCDD)
Author(s)	Dungkokkruead, Namphung
Citation	大阪大学, 2006, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/46516">https://hdl.handle.net/11094/46516</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

氏名	ドンコックルアド ナムブーン Dungkokkruid Namphung
博士の専攻分野の名称	博士 (薬学)
学位記番号	第 20254 号
学位授与年月日	平成 18 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 薬学研究科応用医療薬科学専攻
学位論文名	Investigation on the Excretion of 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo- <i>p</i> -dioxin (TCDD) (2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo- <i>p</i> -dioxin (TCDD) の排泄に関する研究)
論文審査委員	(主査) 教授 田中 慶一 (副査) 教授 八木 清仁 教授 高木 達也 教授 那須 正夫

## 論文内容の要旨

ダイオキシン類は、発癌性や生殖毒性が非常に強い環境汚染物質であり、汚染された大気の吸入、土壤への接触、水や食物などの摂取を介したヒトへの曝露が問題となっている。ダイオキシン類曝露による問題点としては、化合物自体の毒性の強さのほかに難分解性で非常に安定性が高く、また脂肪組織や肺臓、脾臓への蓄積性が高いといった性質を有することにある。ダイオキシン類の中で最も強い毒性を示す 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) のヒトにおける生物学的半減期は、5 年以上と報告されている。このような背景にも関わらず、ダイオキシン類曝露に対する対策法は未だ確立しておらず、また、事故や犯罪等による大量曝露の際ににおいても、特異的解毒剤や拮抗剤が存在しないため、その治療はもっぱら生命維持と対症療法が基本となっている。したがって、ダイオキシン類によるヒトへの健康障害を防止するためには、食品経由で曝露するダイオキシン類の消化管内での吸収を抑制する方法や、既に体内に蓄積しているダイオキシン類の排泄を促進する方法の開発が必要不可欠となってくる。そこで本研究では、最も代謝・排泄されにくいダイオキシン類の一つである TCDD を用い、活性炭 (activated charcoal ; AC) 、Health Carbon<sup>TM</sup> (HC) 、天然着色料であるアントー色素、および甲状腺ホルモンによる TCDD の糞および尿中への排泄促進効果を検討した。

AC は、比較的安全性が高く、その吸着除去作用により様々な薬物や毒物の解毒剤として広く用いられている。しかしその一方で、AC は便秘を誘発する他、消化管内の吸着除去作用は非特異的であるため、長期投与では栄養不足に陥ることも懸念される。そこで AC をアルギン酸でコートし、これらの副作用を軽減させた HC についても比較検討を行った。ddY 系雄性マウスに、[<sup>3</sup>H]TCDD を 0.5 μg/kg bw 単回腹腔内投与し、TCDD 曝露モデルマウスを作成した。TCDD 投与後 8 日目から 16 日間、AC または HC を混餌 (3~20%) 投与し、その排泄促進効果を検討した。その結果、AC および HC 投与群では、コントロール群に比べ糞中への TCDD 総排泄量が約 2 倍となり、排泄促進効果が確認された。また高用量においては、AC 投与群では副作用のために体重の減少およびコレステロール値の異常な低下が確認されたが、HC 投与群では有意な体重減少は認められず、またコレステロール値も正常範囲内であった。以上の結果から、HC は TCDD 排泄促進剤として、AC よりも有効であると考えられた。

しかしながら、ダイオキシン類曝露の予防剤として、AC や HC を日常的に摂取することは難しい。そこで、日常

的に摂取する食品や食品添加物から TCDD 排泄促進作用を有する機能性食品を見出すべく、特に天然着色料の中から TCDD の排泄を促進するものの探索を試みた。ICR 系雄性マウスに、同様に  $[^3\text{H}]$ TCDD を投与後 8 日目から低用量・長期間 (0.01~1 %、20 日間)、または高用量・短期間 (1~10%、8 日間) 天然着色料を混餌投与した。その結果、黄橙色のカロテノイド系着色料であるアントー色素が、1 %投与の長期および短期間投与群の双方において、有意な糞中への排泄促進効果を示した。また 1 %投与群においては、長期間投与でも体重減少等の副作用は確認されなかつた。以上の結果から、アントー色素は、ダイオキシン類の排泄を促進する食品添加物として有望である可能性が示唆された。

甲状腺ホルモンは、成長促進や代謝調節をつかさどり、またその作用は核内受容体である甲状腺ホルモン受容体 (TR; 哺乳類には  $\text{TR}\alpha$  と  $\beta$  が存在) を介して誘導される。ダイオキシン類は、甲状腺ホルモンと構造が類似していることから、甲状腺ホルモン系に対する内分泌搅乱作用が懸念されており、その影響が精力的に研究されているが、ダイオキシン類の影響に対する甲状腺ホルモンの作用については不明な点が多い。そこで、トリヨードサイロニン ( $\text{T}_3$ ) がダイオキシン類の体内動態に与える影響について検討を行った。C57BL/6 系雄性マウスに、 $[^3\text{H}]$ TCDD を  $0.3 \mu\text{g/kg bw}$  単回腹腔内投与後 8 日目から 8 日間、 $\text{T}_3$  を  $8\sim75 \mu\text{g}/\text{mouse/day}$  皮下投与したところ、コントロール群に比べ尿中への排泄が有意にかつ濃度依存的に促進され、また肝臓への蓄積が有意に抑制された。そこで  $\text{T}_3$  の TCDD 尿中排泄効果が、 $\text{TR}\alpha$  および  $\beta$  のどちらに依存した効果であるかを検討するために、各 TR 欠損 (KO) 雄性マウスを用い、 $\text{T}_3$  による TCDD 排泄効果を検討した。その結果、 $\text{TR}\alpha\text{KO}$  マウスでは野生型マウスと同様に尿中への排泄促進効果が見られたが、 $\text{TR}\beta\text{KO}$  マウスではこの作用が消失したことから、 $\text{T}_3$  による排泄促進効果は、 $\text{TR}\beta$  を介して起こることが明らかとなった。

本研究で用いた AC、HC、アントー色素および甲状腺ホルモンは、TCDD 排泄促進剤として有効であり、AC、HC およびアントー色素は消化管内での TCDD の再吸収を阻害することにより糞中への排泄促進効果を示し、また、甲状腺ホルモンは  $\text{TR}\beta$  を介し尿中への排泄促進効果を示すことが示唆された。これらの化合物は、TCDD の新たな解毒剤として大いに期待される。

#### 論文審査の結果の要旨

一般に有機塩素化合物は化学的に安定であり、生体内では代謝を受けにくい。また脂溶性が大きいことから吸収されやすく、脂肪組織などで貯留しやすい性質があるため、体内に蓄積しやすい。TCDD はこのような性質を示す代表的な有機塩素化合物であり、かつ強い毒性を有することから、体内に蓄積した化合物を体外へ排泄させる方法の開発は重要である。

本研究では体内の TCDD を排泄させる手段として、化合物によって消化管で TCDD と結合することにより吸収・再吸収を抑えて糞中排泄を促進する方法、および体内に蓄積している TCDD の尿中排泄を促進する方法を試みた。前者については従来試みられている活性炭の副作用軽減を目的としてアルギン酸をコーティングした活性炭を導入して良好な成績を得るとともに、天然食品添加物についても機能性食品への応用という観点から検討を加えアントー色素に有効性を見出した。一方、後者については甲状腺ホルモンのトリヨードサイロニン ( $\text{T}_3$ ) に顕著な TCDD の尿中排泄促進作用があることを見出し、これが甲状腺ホルモン受容体 (TR) のうち  $\text{TR}\beta$  を介して起こることなどを明らかにした。

以上の研究はほとんど対症療法しか手段がない有機塩素系化合物中毒に対する新たな解毒の方法を示唆するものであり、これらの研究成果は博士（薬学）の学位を授与するのに値するものと認める。