〔衛 生 化 学〕
EISEI KAGAKU
28 (1) 18-22 (1982)

ポリ塩化トリフェニル (PCT) の長期投与によるマウス体内における蓄積 (第2報)¹⁾

関田 寛,^a 武田明治,^a 内山 充,^a 金子豊蔵^b

国立衛生試験所食品部,^a

同安全性生物試験研究センター毒性部^b

Accumulation of Polychlorinated Terphenyls (PCT) in Mouse Tissues after Long-Term Feeding of PCT-Added Diet. II.¹⁾

HIROSHI SEKITA,^a MITSU HARU TAKEDA^a

MITSURU UCHIYAMA^a and TOYOZO KANEKO^b

Division of Food,^a and Division of Toxicology in Biological Safety

Research Center^b; National Institute of Hygienic Sciences: 18-1,

Kamiyoga 1-chome, Setagaya-ku, Tokyo 158

(Received August 22, 1981)

Male mice were maintained on the diet containing 20 and 100 ppm of polychlorinated terphenyls (PCT) for 20 months, and PCT accumulated in liver, kidney, brain, skin and adipose tissue were analyzed at the end of 12th and 18th months. It was observed that PCT tended to accumulate in higher concentration in liver than in adipose tissue by the feeding for 12 months but tendency was reversed after the feeding for 18 months. The net weight of PCT accumulated in mouse liver increased continuously throughout the feeding period in the 100 ppm dietary level, while, it decreased significantly at the later period of feeding at 20 ppm. Based on the statistical analyses of the results obtained from all individual mice, it was found that PCT concentration in adipose tissue was correlated well with that in liver, kidney, skin and brain, respectively.

Keywords—polychlorinated terphenyls (PCT); environmental pollutant; organochlorine compound; biological accumulation; bioconcentration ratio; correlation coefficient

著者らは前報¹⁾において、マウスに PCT 40 ppm および 200 ppm 添加飼料を3か月間ならびに 20 ppm および 100 ppm 添加飼料を6か月間連日摂取させた後の PCT の体内分布 (肝, 腎, 脳, 皮膚および脂肪組織) を検討したところ, いずれの投与群においても, PCT は PCB, DDT などの他の有機塩素系 環境汚染物質と様相が異なり, 脂肪組織よりも肝の方に高濃度に蓄積するという興味ある知見が得られたことを報告した。

今回, PCT 20 ppm および 100 ppm 投与群について, さらに投与期間を延長して, 12か月間および18か月間投与後の PCT のマウス体内分布を検討し, 前報¹⁾における結果と比較したところ, 新たな知見が得られたので報告する。

実験方法

1. 投与物質・試薬 投与実験およびガスクロマトグラフィー用標準物質に用いた PCT は, 前報¹⁾と同一のカネクロール C (KC-C) を使用した。

PCT の抽出分離に用いた有機溶媒その他の試薬は, すべて前報¹⁾と同一規格のものを使用した。

2. PCTの投与および分析試料の調製 PCT の投与実験に用いたマウスの飼育および PCT の投与は, 前報¹⁾と同一条件で行い, PCT の体内分布を検討するための分析試料とした肝, 腎, 脳, 皮膚および脂肪組織の摘出および保存は, 前報¹⁾の方法に従った。

3. PCT の抽出分離・定量 マウスの臓器組織からの PCT の抽出分離およびガスクロマトグラフィーに

TABLE I. Accumulation of PCT in Tissues of PCT-fed Mice

Dietary level of PCT (ppm)	Feeding period (months)	PCT accumulated in (ppm on wet tissue basis)				
		Liver	Adipose	Skin	Kidney	Brain
20	6 ^{a)}	148±14	37±3.0	32±1.6	7.6±1.0	2.5±0.4
	12	532±80	251±39	85±10.5	17.7±2.6	6.4±0.9
	18	271±53	410±33	142±16	18.9±1.7	4.8±0.9
100	6 ^{a)}	1007±135	201±26	107±4.5	28.7±2.7	9.1±1.2
	12	1410±155	736±64	360±31	72.5±5.2	22.7±1.8
	18	1446±242	2377±558	977±127	165±44	27.7±4.0

Each value indicates the mean ± standard error from the measurements of 6 to 8 mice per group.

a) Quoted from the previous report (Ref 1).

TABLE II. Distribution Ratios for PCT in Tissues of PCT-fed Mice

Dietary level of PCT (ppm)	Feeding period (month)	Liver	Adipose	Skin	Kidney	Brain
20	6	4.00	1.00	0.86	0.21	0.07
	12	2.12	1.00	0.34	0.07	0.03
	18	0.66	1.00	0.35	0.05	0.01
100	6	5.01	1.00	0.53	0.14	0.05
	12	1.92	1.00	0.49	0.10	0.03
	18	0.61	1.00	0.41	0.07	0.01

Each value indicates the relative value of PCT concentration in each mouse tissue to that in adipose tissue of the same group in Table I.

よる定量は、前報¹⁾の方法に従った。

結果および考察

1. PCTのマウス体内分布

2群のマウスにそれぞれPCT 20 ppm および 100 ppm 添加飼料を連日摂取させて20か月間飼育し、投与12か月後および18か月後の肝、腎、脳、皮膚および脂肪組織に蓄積したPCTを電子捕獲型検出器付きガスクロマトグラフィーにより分析し、各臓器組織の湿重量当たりの濃度で表わしたものをTable Iに示した。また、比較のために、前報¹⁾におけるPCT 6か月投与後のデータをあわせて掲げた。

全般的な傾向を見ると、20 ppm 投与群の脂肪組織、皮膚および腎では、投与期間が長期になるにつれてPCTの蓄積濃度が増大する傾向にあった。特に、脂肪組織でその傾向が著明に認められ、投与6か月後と比較して投与12か月後では20 ppm 投与群で約7倍、100 ppm 投与群で約3.5倍に増大し、投与18か月後ではそれぞれ約11倍および約12倍に増大した。今回検討した5種の臓器組織のうちでは、脂肪組織にPCTの最高濃度の蓄積(100 ppm 群 18か月投与後で2377 ppm)が認められた。しかしながら、100 ppm 群 18か月後のマウスでは、脂肪組織の極度の衰退が観察されており、²⁾ 脂肪組織全

体のPCT蓄積量がどのように変動したかについては断言することができなかった。

皮膚におけるPCTの蓄積濃度は、投与12か月後では6か月後と比較して、20 ppm 群で約2.5倍、100 ppm 群で約3.5倍に増大し、また、投与18か月後では6か月後と比較して、それぞれ約4.5倍および約9倍に増大しており、脂肪組織に次いでPCT蓄積の変動が大きいことが見出された。

肝におけるPCT蓄積濃度は、20 ppm 投与12か月後では、6か月後と比較して約4倍に増大したが、18か月後では12か月後の約1/2の濃度に低下した。一方、100 ppm 群では投与12か月後と18か月後では、PCT蓄積濃度に有意な差は認められず、6か月後の約1.4倍に増大したに過ぎなかった。

脳におけるPCT蓄積濃度は、いずれの投与群においても今回検討した5種の臓器組織のうちでは最も低く、100 ppm 投与18か月後でも30 ppm 未満で、同一群同一時期の脂肪組織中のPCT蓄積濃度の1/80以下であった。

次に、Table Iにおける各投与群の脂肪組織中のPCT蓄積濃度に対する他の臓器組織中のPCT蓄積濃度の比率(臓器分布比)を求め、それらをTable IIに示した。

TABLE III. Net Weight of PCT accumulated in Liver of PCT-fed Mice

Dietary level of PCT (ppm)	Feeding period (months)	Body weight ^{a)} (g)	Liver weight ^{a)} (g)	PCT in liver ^{b)} (μ g)
Control	6	50.42	2.28	0
	12	54.03	2.45	0
	18	51.71	2.38	0
20	6	48.61	2.49	369
	12	54.57	3.07*	1633
	18	55.30	3.67*	994
100	6	51.53	3.70**	3726
	12	54.88	4.37**	6162
	18	47.52	6.23**	9009

a) Mean of 5 mice in each group (data from ref. 2).

b) Given as the product of PCT concentration in liver of mouse in each group in Table I and the mean liver weight of mouse in the corresponding group.

*, **: Significantly different from control $p < 0.05$, $p < 0.01$, respectively.

全般的には、各投与期間における 20 ppm 群と 100 ppm 群との間の PCT の臓器分布比には有意の差は認められなかったが、投与期間の延長に伴う脂肪組織中の PCT 蓄積濃度の増大の度合が極めて大きかったために、他の臓器組織においては、いずれも投与期間が延長するにつれて、PCT の臓器分布比は相対的に低下する傾向を示した。特に、肝における PCT 分布比の変動が著明に認められ、投与 6 か月後では 20 ppm 群、100 ppm 群ともに PCT 分布比が 4—5 であったのに対して、12 か月後では約 2 に低下し、さらに 18 か月後では、逆に肝よりも脂肪組織中の PCT 蓄積濃度が高くなり、PCT 分布比は 1 よりも小さくなった。

PCT 12 か月連続投与のマウス体内の PCT 分布において、脂肪組織よりも肝の方に蓄積濃度の高い傾向が認められたが、この傾向は、前報¹⁾の PCT 投与 3 か月後および 6 か月後の体内分布の傾向と一致していた。また Sosa-Lucero ら³⁾によるラットに PCT 添加飼料を 1 週間連日摂取させた投与実験結果の傾向ならびに若林ら⁴⁾によるコイに PCT 添加飼料を 3 か月間与えた飼育実験結果の傾向（この場合は肝臓と脂肪組織の比較）とも一致している。

しかしながら、今回投与期間をさらに延長して PCT 投与 18 か月後の PCT 体内分布の傾向をみた場合には、前述の傾向が逆転して 20 ppm 群、100 ppm 群とも脂肪組織中の PCT 蓄積濃度が肝のそれよりも高くなった。この傾向は、前述の若林ら⁴⁾のコイの飼育実験において、PCT 添加飼料投与中止後のコイの体内の PCT 残留の傾向とも一致している。

肝における PCT 蓄積濃度は、PCT 投与 12 か月後から 18 か月後にかけて 20 ppm 群では減少し、100 ppm 群

ではほとんど変化せず、脂肪組織に対する PCT 分布比は、両投与群とも 0.6—0.7 まで低下した。

一方、本研究と併行して行われた PCT のマウスにおける長期毒性実験においては、PCT の長期投与によって肝重量（実重量、比体重重量とも）が増加しており、その傾向は投与期間および投与レベルの増加に伴って顕著となることが報告されている。²⁾そこで、肝全体における PCT 蓄積量を算出したところ、Table III に示したように、20 ppm 群では投与 18 か月後において 12 か月後と比較して約 40 % PCT 蓄積量が減少しており、100 ppm 群では逆に約 50 % 増加していることが見出された。

PCT を 18 か月もの長期にわたって動物に投与して、その蓄積性を検討した報告は他に見当たらず、前述した PCT の長期投与において投与レベルの違いによって肝への PCT の蓄積に 2 様性の傾向があることは、前報¹⁾では見出されておらず、本報において初めて観察された現象であり、極めて興味ある知見と考えられる。

Sosa-Lucero ら³⁾は前述のラットに対する PCT 投与実験において、1000 ppm 投与 1 週間後の肝の薬物代謝酵素活性が上昇していたことを報告している。従って、PCT 投与によって PCB と同様に酵素誘導が引き起こされ、薬物代謝酵素活性が上昇し、肝での PCT 自身の代謝が促進され、結果的に肝での PCT 蓄積量が減少することも考えられるが、しかしながら、老化した実験動物では肝の薬物代謝酵素活性が成長期のものと比較して非常に低いこと、また、酵素誘導も起こりにくいか、ほとんど起こらないことが知られているので、⁵⁾PCT 20 ppm 18 か月投与後のマウスの肝において、PCT の酵素誘導によってそれ自身の代謝が促進されたことによって、肝における PCT 蓄積量が減少したと考えるのは妥当では

ない。

したがって、この投与群の肝における PCT 蓄積量の減少の原因としては、他には胆管からの排泄促進が考えられるが、今回の投与実験の結果からだけでは明らかにすることはできなかった。

2. PCT のマウス体内蓄積における 臓器組織間の相関性

マウスに対する PCT 長期投与実験において、各臓器組織中の PCT 蓄積濃度について臓器組織間の相関性の有無およびその程度を全体的に解析するために、今回の投与実験に用いたマウスおよび前報¹⁾における本報と同一投与群のマウス計48匹のうち、相関性の解析に採用できる42匹（腎については41匹）のマウスについて、前報¹⁾と同様に、各個体ごとの臓器組織中の PCT 蓄積濃度について統計処理⁶⁾を施し、脂肪組織中の PCT 蓄積濃度と肝、腎、脳および皮膚それぞれの PCT 蓄積濃度との間の相関性を検討したところ、Fig. 1 に示すようなダイアグラムが得られた。

今回の PCT のマウス体内蓄積における臓器組織間の相関性の解析の結果からも、前報¹⁾と同様に、脂肪組織中の PCT 蓄積濃度と肝、腎、脳および皮膚それぞれの PCT 蓄積濃度との間には、相関係数 0.715—0.934 の極めて高い相関性のあることが認められた。

このことから、今回検討した肝、腎、脳、皮膚および脂肪組織の5種の臓器組織に関する限り、PCT の各臓器組織への取り込みの比率は、それぞれほぼ一定であることが考えられる。

3. 飼料中の PCT のマウス体内における蓄積性

今回の PCT 投与実験に用いた飼料に添加した PCT のマウス体内における蓄積性を解析するために、前報¹⁾と同様にして求めた“蓄積係数”（生物濃縮比, bio-concentration ratio, B.C.R.）を Table IV に示した。

今回得られたマウスにおける PCT の B.C.R. は、20 ppm 群の肝および脳以外の臓器組織においては、投与期間が長期になるにつれて増大する傾向を示した。また、投与12か月後の肝および脂肪組織における PCT の B.C.R. を除いては、20 ppm 群と 100 ppm 群との間の B.C.R. の差異はそれほど大差は見られなかった。さらに特徴的なことは、脂肪組織における B.C.R. は投与12か月後までは、前報¹⁾と同様に肝における B.C.R. よりも低い値を示したが、投与18か月後では逆転して肝の約2倍の B.C.R. を示した。

今回の投与実験から得られたマウスの脂肪組織における PCT の B.C.R. を、ラット、イヌ、サル、ヒトなどにおける PCT や DDT などの有機塩素系環境汚染物に

Fig. 1. Correlation of PCT Concentration in Adipose Tissue with Those in Other Tissues of PCT-fed Mice

X: concentration of PCT in adipose tissue (ppm).

Y: concentration of PCT in liver, kidney, skin, or brain (ppm).

γ : correlation coefficient.

N: number of samples.

ついて得られている B.C.R.⁷⁾と比較すると、投与6か月後までは PCT の方が低い傾向にあったが、投与12か月後および18か月後では、PCT は他の有機塩素系環境汚染物とほぼ同程度の B.C.R. を与えることが見出された。

このことは、PCT は PCB や DDT などと比較して、生体内への取り込み、脂肪組織への移行蓄積は比較的緩慢であるが、いったん脂肪組織中に蓄積した PCT は、

TABLE IV. Bioconcentration Ratios of PCT from Diet into Tissues of PCT-fed Mice

Dietary level of PCT (ppm)	Feeding period (months)	Liver	Adipose	Skin	Kidney	Brain
20	6	7.40	1.85	1.59	0.38	0.13
	12	26.60	12.55	4.23	0.89	0.32
	18	13.55	20.50	7.10	0.95	0.24
100	6	10.07	2.01	1.07	0.29	0.09
	12	14.10	7.36	3.60	0.73	0.23
	18	14.46	23.77	9.77	1.65	0.28

Each value indicates the ratio of PCT concentration in each mouse tissue to that in the experimental diet of the corresponding group.

体外へ排出されがたいことを示唆している。この傾向は、前述の若林ら⁴⁾のコイにおける PCT 投与実験の場合の傾向と一致していた。

た元当所毒性部高村二三知氏、西垣久美子嬢に感謝致します。

なお、本研究は、厚生省薬務局安全課の既存化学物質毒性試験検査委託費により行った。

謝辞 本研究に当たり、実験の一部に協力いただいた

引用文献および注

- 1) 前報：関田 寛，武田明治，内山 充，金子豊蔵，山下敬三，大竹道子，衛生化学，**21**，307 (1975)。
- 2) 池田良雄，堀内茂友，金子豊蔵，山下敬三，大竹道子，高村二三知，西垣久美子，小林和雄，厚生省薬務局安全課昭和51年度既存化学物質毒性試験検査委託費による研究報告書。
- 3) J. C. Sosa-Lucero, F. A. de la Iglesia, G. H. Thomas, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **10**, 248 (1973)。
- 4) 若林明子，露崎亀吉，西井戸敏夫，川原 浩，古井戸良雄，東京都公害研究所年報，**5**，135 (1974)。
- 5) 加藤隆一，“薬物代謝”，佐藤 了編，講談社，東京，1973，p. 98。
- 6) 小島次雄，“技術者のための統計学的方法”，近藤良夫，舟阪 渡編，共立出版，東京，1971，pp. 357—435。
- 7) a) “Report of the Secretary's Commission on Pesticides and Their Relationship to Environmental Health,” Part I and II, U.S. Department of Health, Education and Welfare, Washington, D.C., 1969, p. 275; b) Y. S. Kogan, S. I. Fudel-Ossipova, B. J. Khaikiva, U. A. Kuzminskaya, S. D. Kouton, “Residue Reviews,” Vol. 27, ed. by F. A. Gunther, Springer-Verlag, New York, 1969, p. 43; c) R. H. Teske, B. H. Ambrecht, R. J. Condon, H. J. Paulin, *J. Agr. Food Chem.*, **22**, 900 (1974)。