毒性物質と栄養との関係 (第4報)

生体内蓄積 BHC の減少と脂質代謝との関係

(昭和 47 年 1 月 18 日受理)

大 柴 恵 一* 川 北 兵 蔵*

Interaction between Toxicant and Nutrition (IV)

Effect of Lipid Metabolism on Reduction of the BHC Deposition in Rat Tissues

Keiichi ŌSHIBA and Hyōzo KAWAKITA

(Osaka City Institute of Hygiene: 38, Kita-ogimachi, Kita-ku, Osaka)

The purpose of experimental study was to clarify whether the BHC deposition in organs and tissues of rats reduced under the conditions to accelerate the lipid metabolism. The results obtained are as follows:

1) Dosing dietary fat as a way to reduce the BHC deposition in the organs and tissues, resulted in the remarkable decrease of γ -BHC deposition while reduction in β -BHC deposition was found to be slow.

2) By rendering the BHC-fed rats to a starvation condition, it was recognized that the γ -BHC deposition reduction was higher while the β -BHC deposition reduction lower, and the β -BHC from the adipose tissue moved and redeposited into other organs and tissues.

3) Dosing hormones accelerating fat movement for the reduction of γ -BHC deposition in the organs and tissues, resulted in significant reduction of γ -BHC deposition in the organs except liver and adipose tissue.

4) It was suggested that the transportation of BHC to the organs and tissues was related to the lipid metabolism.

(Received January 18, 1972)

緒 言

有機塩素系農薬 (BHC, DDT, ドリン剤など) による中毒症状の治療法は対症的なものしかなく、特効薬もないのが現状¹⁾である。まして、体内に蓄積したこれら農薬の解毒方法についてはまったくないようである。したがって、体内に蓄積した農薬を減少させる有効な方法の研究が生体の安全面、すなわち、生体保護の意味からも必要であると考えられる。

さきに著者らは日本人の栄養摂取量 (タンパク質と脂肪について) を考慮に入れ、BHC を添加した基本飼料を用いてシロネズミ体内への BHC の分布状態、臓器、組織への蓄積量およびその逐日的変動を検討した結果、BHC は脂質の存在するあらゆる臓器、組織に広く分布してお

り、摂取 BHC の臓器、組織への蓄積量は β -BHC 10 ppm 添加群で28日目、 γ -BHC 100 ppm 添加群で3~7日目で平衡レベルに達したが、 γ -BHC 10 ppm と 1 ppm 添加群ではおのおの、14日目と21日目で最高値を示し、その後は徐々に減少することを報告した^{2)~4)}。このように BHC はあらゆる臓器、組織の脂質中に蓄積していることが明らかとなったので、臓器、組織内に蓄積した BHC を反対に減少させる場合にも、脂質代謝が何らかの影響を及ぼしているものと考えられる。

そこで本報においては脂質代謝に影響すると考えられる食餌性脂肪量、飢餓およびホルモン剤による各臓器、組織からの BHC の減少効果を測定し、興味ある結果を得たので報告する。

* 大阪市立衛生研究所：大阪市北区北扇町38

実験方法

(1) 実験動物および方法

生後42±7日 (体重 140~160 g) の Sprague Dawley 系雌シロネズミ 114 匹を用い、各群 6 匹ずつ 19 群に分け、BHC 添加飼料を28日間 (β 体, 10 ppm), または14日間 (γ 体, 100 ppm) と与えた。この場合 β -BHC 10 ppm 添加飼料, γ -BHC 100 ppm 添加飼料を毎日摂取させると、第1報²⁾, 第3報⁴⁾ で認めたごとく、臓器、組織内への蓄積量はそれぞれ、28日目と7日目で平衡状態に達するので、本実験では体内に BHC を十分蓄積させたことになる。そこで農業無添加にした脂肪含量の異なる飼料に切り換えるか、あるいは飢餓にして3日間または6日間飼育し、各条件下での蓄積 BHC の臓器、組織からの減少量を比較した。またホルモン剤投与群は農業無添加の基本飼料に切り換えると同時に、各ホルモン剤を毎日1回皮下注射し、3日間飼育したのち、BHC の蓄積残量を測定し、各ホルモン剤の BHC に対する減少効果を比較した。

(2) 飼 料

飼料組成は Table 1 に示すとおりである。表中 6 % 脂肪食は第1報²⁾ に示したものと同組成のもので、日本人の栄養摂取量を考慮に入れた基本飼料である。この基本飼料に β -BHC 10 ppm 濃度, γ -BHC 100 ppm 濃度になるようにそれぞれ、脂肪に溶解して添加した。

(3) ホルモン剤の用量

(i) アドレナリン: ポスミン注射液 (1:10³) (第一製薬) を1日1回, 0.1 ml ずつ, 3日間皮下注射した。

(ii) ACTH: アクサー (注射用コルチコトロピン) (東京田辺製薬), 本剤の 10 U. S. P. units/ml を1日1回, 0.1 ml ずつ, 3日間皮下注射した。

(iii) TSH: チトロパール (東京田辺製薬), 本剤の 5 IU/ml を1日1回, 0.1 ml ずつ, 3日間皮下注射した。

Table. 1 Composition of Diet.

Constituent	Non fat diet (g)	6% fat diet (g)	30% fat diet (g)
Casein (vitamin free)	10	10	10
Soybean oil 80%, Cod liver oil 20%*1	—	6	30
Corn starch	43	37	13
Sucrose	40	40	40
Vitamin mixture*1	1	1	1
Salt mixture*1	4	4	4
Cellulose powder	2	2	2
Choline hydrochloride	0.1	0.1	0.1

*1 Preparation of TANABE Amino Acid Research Foundation

(4) 測定項目

(i) 臓器、組織重量の測定 各群の実験終了日に断頭瀉血し、その後ただちに各臓器、組織を摘出して、おのおの重量を測定した。

(ii) 臓器、組織中の β および γ -BHC 量の測定 第1報²⁾ および第3報⁴⁾ に示した方法と同様にして測定した。

(iii) 臓器、組織中の全脂質量の測定 第1報²⁾ と同様にして測定した。

実験結果

(1) 食餌性脂肪量による減少効果

臓器、組織内に蓄積した BHC の各脂肪食 (6日間) での減少効果は Fig. 1 に示すように、無脂肪食を摂取した場合には若干低いが、6 % 脂肪食 (基本飼料) でも高脂肪食 (30 %) の場合でも、ほとんど差は認められなかった。また各脂肪食での β 体と γ 体の減少量を比較すると、 γ 体には有効であったが、 β 体には著明な効果が認められなかった。そこで β 体と γ 体の減少率の比をみると Table 2 に示すように、無脂肪食を摂取した場合、肝での β 体と γ 体の減少量 (6日間) がおのおの、17.8 % と 37.0 % (β/γ 比: 1/2.1), 腎で 3.1 % と 68.7 % (1/22.1), 脳で 6.0 % と 51.8 % (1/8.6), 脂肪組織で 10.8 % と 68.3 % (1/6.3) であった。このように β 体の減少率が γ 体のそれにくらべて、2.1~22.1 倍低いことになる。これに対して、30 % 脂肪食を摂取した場合 (6日間), β 体の減少率は γ 体の 1/1.9~1/8.8 となり、無脂肪食の場合よりも若干よくなる傾向を示した。

Fig. 1. Effect of dietary fat on reduction of BHC deposition in organs and tissues after 6 days.

□: β -isomer ▨: γ -isomer

さらに、食餌性脂肪量による減少効果が顕著に認められた γ 体について、その減少速度を逐日的に測定するとFig. 2 に示すように、無脂肪食を摂取した場合、肝では3日目で蓄積 γ -BHC量の13.3%, 6日目で37.0%しか減少し得なかったのに対して、6%, および30%脂肪食では3日目でおおの、28.9%と26.7%が、6日目で52.3%と53.8%が減少した。腎では3日目では30%脂肪食がもっとも低く18.9%, 無脂肪食で29.7%, 6%脂肪食35.1%ともっとも減少量が高かった。しかし6日目では無脂肪食が若干低く、68.7%であったのに対して、含脂肪食ではともに76.2%が減少した。脳と脂肪組織におい

ては3日目では各脂肪食による減少量にはほとんど差が認められず37.0~42.7%であったが、6日目で各脂肪食による減少量に明らかな差が認められた。すなわち、脳では無脂肪食で51.8%しか減少されなかったのに対して、含脂肪食では72.2~74.0%が減少した。

また各脂肪食に切り換えたのちの血中 BHC 濃度は食餌性脂肪量によってはさほど大きく影響されないようであった。しかし、 γ 体の場合、臓器、組織内の蓄積量が低くなると、それに比例して血中濃度も低くなる傾向が認められた。

Table. 2 Reduction of β - and γ -BHC Deposition with Dietary Fat as well as its Ratio

Group	BHC isomer	Liver		Kidney		Brain		Adipose tissue	
		decrease rate (%)	ratio (β/γ)	decrease rate (%)	ratio (β/γ)	decrease rate (%)	ratio (β/γ)	decrease rate (%)	ratio (β/γ)
Non fat diet	β	17.8	1/2.1	3.1	1/22.1	6.0	1/8.6	10.8	1/6.3
	γ	37.0		68.7		51.8		68.3	
6% fat diet	β	28.3	1/1.9	5.1	1/14.9	14.7	1/4.9	12.2	1/6.2
	γ	52.3		76.2		72.2		75.6	
30% fat diet	β	28.1	1/1.9	8.7	1/8.8	20.5	1/3.6	13.5	1/5.3
	γ	53.8		76.2		74.0		71.3

Fig. 2. Daily change of reduction of γ -BHC deposition with dietary fat

(2) 飢餓による減少効果

生体は正常な状態では糖代謝により必要なエネルギーを得ており、過剰のエネルギーを脂肪の形で脂肪組織に貯えている。しかし、飢餓や糖尿病などの糖代謝障害時には生体エネルギーを脂質代謝に求めるようになる⁵⁾。したがって、飢餓時には貯蔵脂肪の動員が著しく高まるので、組織脂肪内に蓄積している BHC も脂肪とともに動員され、その結果減少効果が高まるのではないかと考えられる。そこで体内に蓄積した BHC の飢餓による変動を測定した。

臓器、組織内に蓄積した γ -BHC の減少効果は Fig. 3 左に示すように、3 日間の飢餓で肝 33.8%、腎 36.7%、脳 53.7%、脂肪組織 54.3%であった。6 日間の飢餓では減少効果は著明で、肝 73.9%、腎 81.0%、脳 83.3%、脂肪組織 89.0%が減少したが、シロネズミの衰弱が非常に激しかった。したがって 3 日間飢餓にしたのち、基本飼料を 3 日間与え体力を回復させ、さらに 3 日間飢餓にして減少効果を測定した。その結果は Fig. 3 右に示すとおりである。

Fig. 3 左の結果と比較すると明らかなように、飢餓と飼料投与を 3 日間隔に行ない、少しでも衰弱を防いだ場合においても、6 日間連続飢餓にした場合と同程度の

減少効果が認められた。

つぎに、臓器、組織内に蓄積した β -BHC と γ -BHC の飢餓 (6 日間) による変動を比較すると Fig. 4 に示すとおりであり、 γ 体に対してはさきに述べたように非常に有効で 73.3~88.9%の減少が認められたが、 β 体に対しては数値的には脂肪組織以外はまったく効果が認められなかった。すなわち、脂肪組織においては最初の蓄積量の 35.8%が減少しており、わずかな減少効果が認められた。しかし、血中 β -BHC 濃度は逆に 5.4 倍に増加し、他の臓器では脂肪組織から動員された β -BHC が多量に移行、蓄積し、肝では最初の蓄積量の 1.9 倍に、腎で 3.5 倍に、脳で 5.4 倍に増加していた。

(3) ホルモン剤による減少効果

食餌性脂肪量および飢餓による BHC の減少実験の結果から、BHC は体内では脂肪とともに移動していることが認められたので、さらに脂肪動員促進ホルモンの投与によって、体内蓄積 BHC がどのような挙動を示すかを測定した。すなわち体内に γ -BHC を十分蓄積させたのち、農薬無添加の基本飼料を与えながら、脂肪動員を促進するホルモン剤⁶⁾を皮下注射し、各ホルモン剤による γ -BHC の減少効果 (3 日間) を測定した。

Table 3 に示した各ホルモン剤による γ -BHC の減少

Fig. 3. Effect of starvation on reduction of γ -BHC deposition in organs and tissues

Fig. 4. Change of BHC deposition in organs and tissues with 6 days of successive starvation

Table 3. Effect of Hormone on Reduction of γ -BHC Deposition in Organs and Tissues

Group	Injection or feeding period (days)	Deposition of γ -BHC (μ g/g fresh tissue or ml)				
		Liver	Kidney	Brain	Adipose tissue	Blood
Initial	0	65	147	54	164	1.1
Adrenalin injection	3	42	63	29	64	1.0
ACTH injection	3	46	61	25	61	1.1
TSH injection	3	48	69	30	65	1.0
Fundamental diet	3	47	95	32	81	0.8

量はホルモン剤と基本飼料の両者による減少効果である。したがって、注射したホルモン剤のみによる減少効果は理論的には基本飼料による減少量を差し引いた量と考えられる。各ホルモン剤の γ -BHC に対する減少効果は各臓器、組織においてかなり差が認められ、肝にはほとんど効果が認められなかったが、腎や脂肪組織には有効 ($P < 0.01$ で有意) であった。また各ホルモン剤注射時の血中 γ -BHC 濃度は初濃度 ($1.1 \mu\text{g/ml}$) とほとんど変化がなかった。

考 察

BHC による中毒症状は急性胃腸症状と中枢神経症状であるが、現在のところ治療法は対症的なものしかなく、特效薬はない。まして体内に蓄積した BHC の解毒方法についてはまったくないようである。著者らはさきに BHC は体内の脂質の存在するあらゆる臓器、組織に広く分布し、蓄積することを報告した^{2)~4)}。この事実か

ら体内に蓄積した BHC を逆に減少させる場合には脂質代謝の促進、すなわち脂肪の動員を促進するような状態にすれば、体内に蓄積した BHC の臓器、組織からの減少、ひいては体外への排泄が速やかに進むものと考えて、BHC の臓器、組織からの減少効果と脂質代謝との関係を検討した。

食餌性脂肪量が高等動物の糖、脂質代謝に影響を及ぼすことはすでに認められている⁷⁾が、通常日本人が摂取していると考えられる 6% 脂肪食でも高脂肪食 (30%) の場合でも、BHC の臓器、組織からの減少効果にはほとんど差が認められなかった。しかし無脂肪食の場合には含脂肪食に比べて、明らかに減少効果が低かった。このように食餌性脂肪量による減少効果が顕著でなかった原因としては、まず飼料中のタンパク質(カゼイン)量が 10% で一定であり、肝からの BHC の解毒、排泄量が規制されていることと、飼料中の糖質量が非常に高いために、

体内で糖質から脂肪がかなり合成され、摂取脂肪量の差が打ち消されたのではないかと考えられる。

飢餓によって脂質代謝を著しく高めた場合、臓器、組織内の γ -BHC の蓄積量は速やかに減少したが、 β -BHC では逆に1.9~5.4倍に増加した。これは飢餓によって脂肪組織の脂肪がカロリー源として使用されるために、そこに蓄積していた BHC が同時に移動して血中濃度が急激に高まるが、肝では β -BHC に対する解毒、排泄能が低いために、他の組織脂肪を求めて臓器中に集中したものと考えられる。しかも β -BHC の飢餓実験に供したシロネズミ 6 匹中 1 匹が飢餓 5 日目で死亡した。これは病理学的検索を行っていないが、飢餓のみの原因ではなく、脂肪組織からの β -BHC の急激な放出による急性発症かも知れない。したがって β -BHC では絶食や病気による衰弱状態の場合には、血中に動員された β -BHC が再蓄積する脂肪組織が少ないために、臓器脂肪中に集中し、臓器、とくに脳中の農薬濃度が異常に高まり、危険な状態になることも考えられる。

脂肪動員を促進するホルモンとしてはアドレナリン⁸⁾⁹⁾、ACTH¹⁰⁾、成長ホルモン¹¹⁾、TSH¹²⁾、甲状腺ホルモン¹³⁾、グルカゴン¹⁰⁾ などがあるが、本研究では代表的なカテコール系ホルモンのアドレナリン、ペプチド性ホルモンの ACTH、甲状腺刺激ホルモン (TSH) を使用した。これらのホルモンは脂肪組織に作用するが遊離の脂肪酸を利用する肝には作用しないというホルモン作用の臓器特異性が報告されている⁶⁾。本研究の結果においても、蓄積 γ -BHC の減少に対するホルモン作用が、肝に対してはほとんど無効であったが、脂肪組織などの蓄積 γ -BHC には有効に作用しており、ホルモンによる脂質代謝の場合と同様の傾向が認められた。したがって γ -BHC が脂肪とともにホルモン剤によって動員されたことは明らかである。使用したホルモン剤の中では ACTH がもっとも有効で、ついでアドレナリン、TSH の順であったが、今回の各ホルモン剤の投与量が脂肪代謝促進に必ずしも最適用量であるとはいえないので、ACTH が蓄積農薬の減少にもっとも有効なホルモン剤であるとは断言できない。一方蓄積 β -BHC の減少に対するホルモン効果は投与期間が短い場合には、著明な効果が認められず、長期間の投与では副作用が現われるために実験を中止した。

以上の結果を整理すると、体内に入った農薬の臓器、組織間の循環、移動には脂質代謝が関係しているものと考えられる。すなわち臓器、組織内に蓄積した農薬は脂肪とともに動員され、肝へも運ばれ、そこで脂肪はカロリー源として使用され、農薬は解毒、排泄されるという経路が考えられる。しかし、 β -BHC のように肝からの解毒分解が困難な農薬の場合、脂質代謝が促進され、臓

器、組織からの農薬の動員が活発となっても、肝では容易に解毒されず、再び組織循環に戻り、組織脂肪内に再蓄積されるものと考えられる。

要 約

シロネズミに BHC を含む飼料を一定期間投与し、十分蓄積させたのち、脂質代謝に影響すると考えられる食餌性脂肪量、飢餓、および脂肪動員促進ホルモンによる各臓器、組織からの BHC の減少効果を測定した。

1) 臓器、組織内蓄積 BHC の食餌性脂肪量による減少効果は γ 体に対しては有効であったが、 β 体に対しては著明な効果が認められなかった。

2) 飢餓による減少効果は γ 体には非常に有効で、6 日間で73.3%~88.9%の減少を認めたが、 β 体には効果がなく、逆に脂肪組織から動員された β 体が臓器中に多量に移行、蓄積し、最初の1.9~5.4倍に増加した。

3) 脂肪動員促進ホルモン (アドレナリンなど) による減少効果は肝に対してはほとんど無効であったが、他の臓器や脂肪組織には有効 ($P < 0.01$ で有意) であった。

以上の結果から体内に摂り込まれた BHC の臓器、組織間の循環、移動には脂質代謝が関係しているものと考えられる。

稿を終るに臨み本研究に対し終始ご指導を賜りました大阪市立大学医学部衛生学公衆衛生学教室大和田国夫教授に、またご助言を賜った大阪大学蛋白質研究所代謝部門弓狩康三助教授 (現在味の素中央研究所)、ならびに大阪市立衛生研究所長、大森文洞博士に深謝いたします。本研究の要旨は第19回、第21回日本食品衛生学会 (昭和45年4月、昭和46年4月、東京) において発表した。

文 献

- 1) 山本 亮: 新農薬研究法 (1958) 南江堂。
- 2) 大柴恵一, 川北兵蔵: 食衛誌, **11**, 177 (1970)。
- 3) 大柴恵一, 川北兵蔵: 同上 **11**, 445 (1970)。
- 4) 大柴恵一, 川北兵蔵: 同上 **13**, 184 (1972)。
- 5) 桜井 隆, 細谷憲政: 蛋白質・核酸・酵素 **10**, 620 (1965)。
- 6) 藤井節郎, 奥田拓道: 同上 **14**, 1294 (1969)。
- 7) 弓狩康三: 同上 **10**, 601 (1965)。
- 8) Gordon, R. S. *et al.*: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. **97**, 150 (1958)。
- 9) White, J. E. *et al.*: *ibid.* **102**, 272 (1959)。
- 10) White, J. E. *et al.*: J. Clin. Invest. **37**, 1556 (1958)。
- 11) Raben, M. S. *et al.*: *ibid.* **37**, 922 (1958)。
- 12) Vaughan, M. *et al.*: J. Biol. Chem. **239**, 401 (1964)。
- 13) Rich, C. *et al.*: J. Clin. Invest. **38**, 275 (1959)。