

厚生科学研究費補助金（生活安全総合研究事業）  
分担研究報告書

ダイオキシン、コプラナPCB、農薬等の暴露調査

分担研究者 渡辺 昌 東京農業大学応用生物科学部・疫学、栄養学 教授

研究要旨:ダイオキシン類は異性体ごとに代謝経路が異なることが予想されるため、体内分布への違いを血液と肝臓で比較検討し、特に胆汁中への排泄状況も検討した。27検体の分析結果では血液、胆汁のダイオキシン類濃度はそれぞれ $42.6 \pm 24.3$  pg TEQ /gfat、 $43.4 \pm 30.8$  pgTEQ /gfatでほぼ同様の濃度であった。肝臓中は $127.2 \pm 53.4$  pg TEQ /gfatで血液、胆汁に比べ約3倍の濃度であった。ダイオキシン異性体パターンでは、OCDDが一番高濃度でありPePB,HxCBがそれに続いた。またヒト胆汁中のダイオキシン類の濃度が測定できたことは、ダイオキシンの排泄・代謝を知るうえで、意義深いものである。

A. 研究目的

ダイオキシン類は、大量暴露後の追跡調査によるヒト発ガン性や動物実験等で強い毒性を有することが明らかになっている。しかし、我が国のような低濃度慢性的暴露が続いた場合のヒト生体への影響はまだ明らかにされていない。そこで、本研究では解剖例を用い人体の各種臓器の暴露状況を把握し、ダイオキシン類が人体にどのように分布しているかを研究した。異性体ごとに代謝経路が異なることが予想されるため、体内分布への違いを血液と肝臓で比較検討し、特に胆汁中への排泄状況も検討した。

B. 研究方法

血液は $-80^{\circ}\text{C}$ に凍結保存された心残血50 mlを用い、硫酸・エタノール・ヘキサン(1:3:1 v/v)溶液による抽出をおこなった。肝臓は、1~2 g、胆汁は50 mlを用い、アセトン・ヘキサン(2:1 v/v)溶液により抽出した。内標準物質は、13Cでラベルした6種のPCDDs、9種のPCDFsおよび3種のCo-PCBsの混合液各30 pg(OCDDsのみ60 pg)を前述したように抽出前に加えた。カラムクリーンアップは多層シリカゲルクロマトグラフィー(下から2%水酸化カリウムシリカゲル2 g、無水硫酸ナトリウム0.8 g、44%硫酸シリカゲル3 g、22%硫酸シリカゲル4 g、無水硫酸ナトリウム0.8 g、10%硝酸銀シリカゲル2 g、無水硫酸ナトリウム0.8 g)に、得られた脂質をヘキサンに溶解後添加し、n-ヘキサン150 mlにより溶出し精製した。溶出液は、ロータリーエバポレーターにより約1mlに濃縮し、活性炭カラム(活性炭:無水硫酸ナトリウム=1:1000)により第一分画および第二分画に分別精製した。第一分画には10%ジクロロメタン/n-ヘキサン50 mlによりPCBsを、第二分画にはトルエン150 mlによりPCDDs、PCDFおよびCo-PCBsを溶出させた。第二分画の溶出液はロータリーエバポレーターにより約1 mlに濃縮し、窒素下において蒸発乾固した。高分解能GC/MSによる測定は上記のサンプルに、内標準物質13C1,2,3,4-TCDDおよび13C121,2,3,7,8,9-HxCDDの混合液を加え、n-ノナン溶液(5ul)とした。この溶液をGC/MSを用いたSelected Ion Monitoring法により、定量分析した。

C. 結果

27検体の分析結果では血液、胆汁のダイオキシン類濃度はそれぞれ $42.6 \pm 24.3$  pg TEQ /gfat、 $43.4 \pm 30.8$  pgTEQ /gfatでほぼ同様の濃度であった。肝臓中は $127.2 \pm 53.4$  pg TEQ /gfatで血液、胆汁に比べ約3倍の濃度であった。これまでヒト胆汁中のダイオキシン類の量が排泄されるのかは不明であったことから貴重なデータを得た。剖検時の血液も住民の血液測定結果とほぼ同じくOCDDが高濃度であり、PCB126,169が続いた。胆汁についてのダイオキシン異性体パターンでは、OCDDが一番高濃度でありPePB,HxCBがそれに続いた。

その次に1,2,3,6,7,8 HxCDD, TeCB, 2,3,4,7,8-PeCDD, 1,2,3,4,6,7,8HpCDDが高い傾向を示した。各異性体パターンはほぼ血液に似ているがHxCDF, HpCDFでは血液の約2/1の濃度、HxCDDでは血液の約2/3の濃度、HpCDD, OCDDで約1/2の濃度、TeCBでは約1/2の濃度でその他の異性体はほぼ同等の濃度であった。肝臓ではPCDDs、コプラナーPCBsともに、全般的に濃度が高くOCDD, PeCB, HxCB, 1,2,3,4,6,7,8-HpCDD, 1,2,3,6,7,8HxCDD, TeCB, 2,3,4,7,8-PeCDDと続いた。1,2,3,4,6,7,8-HpCDFは胆汁の約20倍、血液の10倍の濃度があり、1,2,3,4,7,8,9-HpCDFは胆汁の10倍、血液の8倍、OCDDに関しては血液の約5倍、胆汁の約9倍の濃度であった。全般的な濃度パターンは血液、胆汁に似ていることより胆汁、血液に比べ数倍から10倍以上の濃縮がされていることと、TEQで評価した場合のPCDFs、PCDDs、Co-PCBs、Total-TEQいずれもが血液、胆汁いずれものTEQに対して約3倍のTEQであることより、肝臓内で代謝を受けにくいと考えられた。人体試料例の年齢幅は20~90歳までと広いが、年齢による増加が明らかであった。またダイオキシン類の10年毎の肝臓での蓄積を回帰式にあてはめて概算するとPCDDが16.3pgTEQ/gfat, PCDDが9.0pgTEQ/gfat, Co-PCBが15.0pg/gfatとなった。PCDD/Fで数年から12年、PCBにいたっては50年近い半減期と言われているため、このような長期間にわたる蓄積による健康影響の有無が今後の課題である。ダイオキシン類の一部は、水酸化やグルクロン酸抱合され糞便や尿中に排泄されると考えられているため、その同定も今後検討しなければならない。異性体のうち極性が低いものほど脂質成分へ溶解しやすく、高いものほどAhレセプターやタンパク質類などへ結合し易いと考えられ、これらの事も踏まえ、脂肪サンプルや多臓器の測定を行い、検体数を増やすことにより、体内分布を明らかにする必要がある。

D. 研究発表

論文発表

- 1) Minh TB, Watanabe M, Tanabe S, Yamada T, Hata J and Watanabe S (2000) Occurrence of tris(4-chlorophenyl) methane, tris(4-chlorophenyl) methanol and some other persistent organochlorines in Japanese human adipose tissue. Environ. Health Perspect. 108 (in press).
- 2) Watanabe S, Kitamura K, Nagahashi M (1999) Effects of dioxins on human health : A rebiew. J Epidemiology 9:1-13.