

環境汚染物質(一特に臭素化ベンゼンについて) の生態系への影響

第 4 報

臭素化ベンゼンの生体内挙動について

岡山大学医学部公衆衛生学教室(指導:緒方正名教授)

萩野 泰夫

(昭和59年2月28日受稿)

Key words: 臭素化ベンゼン,
臓器分布,
排泄経過

緒 言

臭素化ベンゼン(以下プロモ化ベンゼン)は溶剤、染料、難燃剤、各種化学質の中間体原料として工業的に広く使用され、環境汚染が問題となっている¹⁻³⁾。ハロゲン系炭化水素^{4,5)}及び芳香族炭化水素^{6,7)}の魚体への移行性を調べた結果、脂溶性の高いヘキサプロモベンゼンの蓄積性が特に高かった。また、プロモ化合物の毒性に関し、ラット肝ミトコンドリアの呼吸系に対する作用を調べた結果、*in vitro* で呼吸酸化的磷酸化阻害を示すことが明らかとなった⁸⁾。プロモ化ベンゼンの生体内運命をみるため、排泄物中の代謝産物及び未代謝物の経時変化より求めた尿中排泄物の半減期はベンゼン環に置換したプロモ数の増加と共に長くなり、プロモ数との間に平行関係がみられた⁹⁾。

本報では、プロモ化ベンゼンの体内蓄積と排泄、臓器分布及び肝脂質量の変化について検討したので、その結果について報告する。

材料及び方法

試薬類:モノ、0-ジ、1,3,5-トリ、ヘキサプロモベンゼンは東京化成KK製のものを、溶媒類は残留農薬分析用のものを、その他の試薬類は市販の試薬特級を用いた。

実験動物: ddY 系雄性マウス(4週令, 体重約20g), ドンリユウ系雄性ラット(体重約200g)

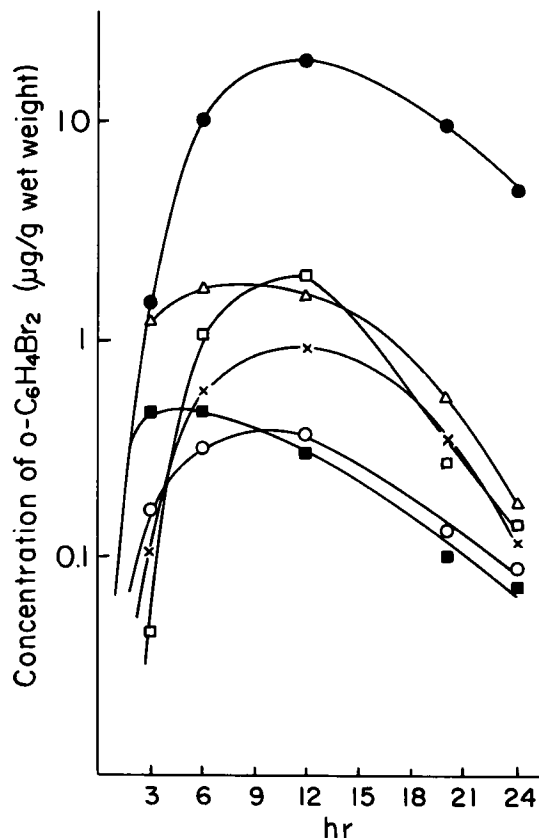


図1. Time course of the cocentration of $o\text{-C}_6\text{H}_4\text{Br}_2$ in tissues and organs after single oral administration of $o\text{-C}_6\text{H}_4\text{Br}_2$ (1 mg/mouse)

●—●: adipose tissue, Δ — Δ : liver,
 \square — \square : pectoral muscle, \times — \times : Kidney,
 \circ — \circ : brain, \blacksquare — \blacksquare : blood
Each point is the mean for four mice

表1. Distribution of unchanged bromobenzenes and metabolites in tissues and organs after single intraperitoneal administration of brominated benzenes.

administration compounds	bromobenzene				o-dibromobenzene			1,3,5-tribromobenzene		
	bromobenzene	phenol		total	o-dibromobenzene	phenol		1,3,5-tribromobenzene	phenol	
		m-bromophenol	p-bromophenol			2,3-dibromophenol	3,4-dibromophenol		3,5-dibromophenol	2,4,6-tribromophenol
Blood	0.12 (0.042)	0.093 (0.023)	0.093 (0.019)	0.19	0.18 (0.072)	N.D.	0.90 (0.14)	0.73 (0.14)	N.D.	N.D.
Liver	0.18 (0.027)	0.024 (0.005)	0.024 (0.004)	0.048	0.28 (0.06)	N.D.	0.11 (0.028)	3.64 (1.09)	N.D.	N.D.
Kidney	N.D.	0.215 (0.043)	0.215 (0.043)	0.43	0.17 (0.051)	N.D.	1.61 (0.306)	1.93 (0.48)	N.D.	N.D.
Spleen	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.33 (0.083)	N.D.	N.D.	1.40 (0.32)	N.D.	N.D.
Heart	N.D.	0.053 (0.011)	0.04 (0.011)	0.093	0.13 (0.020)	N.D.	0.48 (0.14)	1.90 (0.67)	N.D.	N.D.
Lung	N.D.	0.14 (0.028)	0.13 (0.033)	0.27	0.44 (0.13)	N.D.	0.50 (0.075)	4.40 (1.32)	N.D.	N.D.
Seminal plasma	0.15 (0.015)	0.062 (0.014)	0.062 (0.016)	0.12	0.23 (0.067)	N.D.	0.29 (0.070)	0.69 (0.11)	N.D.	N.D.
Pectoral muscle	0.04 (0.004)	0.016 (0.005)	0.016 (0.005)	0.032	0.28 (0.003)	N.D.	0.083 (0.019)	3.84 (0.77)	N.D.	N.D.
Brain	0.08 (0.028)	0.056 (0.019)	0.050 (0.016)	0.11	0.16 (0.048)	N.D.	0.074 (0.018)	1.93 (0.58)	N.D.	N.D.
Adipose tissue	3.38 (1.04)	N.D.	N.D.	N.D.	5.77 (1.86)	N.D.	N.D.	32.5 (11.9)	N.D.	N.D.

Dose: 5mg/rat of brominated benzenes
 Figures indicates the mean \pm SD (μ g/g wet weight) of three rats at 10 hr after administration.
 N.D.: nondetectable (<0.01)

表2. Successive intraperitoneal administration of C_6Br_6 and its concentration in various tissues

day	0*	1	2	3	4	5	6	7	9*	10
Adipose tissue	26.5 (3.92)	23.1 (2.37)	47.3 (7.10)	67.7 (5.42)	80.0 (24.8)	117 (9.36)	125 (16.3)	140 (12.6)	175 (33.3)	160 (57.6)
Liver	3.95 (0.77)	2.15 (0.65)	5.90 (0.71)	7.30 (1.17)	9.15 (2.10)	9.30 (2.89)	10.5 (3.15)	10.0 (0.70)	15.0 (4.65)	12.5 (2.50)
Pectoral muscle	3.80 (0.27)	2.80 (0.31)	4.95 (0.64)	6.61 (1.65)	8.30 (2.1)	8.83 (1.41)	10.1 (1.31)	11.3 (3.28)	16.5 (0.33)	11.7 (1.87)
Kidney	3.40 (0.31)	2.15 (0.34)	5.90 (0.94)	7.32 (0.44)	9.10 (2.37)	9.32 (3.08)	11.3 (1.81)	10.1 (0.81)	15.9 (1.75)	12.4 (2.11)
Brain	1.25 (0.23)	2.00 (0.26)	2.85 (0.40)	3.15 (0.19)	4.00 (0.32)	3.74 (0.71)	4.89 (1.27)	4.80 (0.73)	5.93 (2.37)	5.53 (0.72)
Blood	0.19 (0.083)	0.19 (0.025)	0.305 (0.070)	0.415 (0.087)	0.51 (0.13)	0.63 (0.15)	0.605 (0.10)	0.71 (0.19)	0.93 (0.43)	0.81 (0.13)

Dose: 0.2mg C_6Br_6 /mouse/day for 10 days
 Figures indicates the mean (μ g/g) of four mice
 The figures in brackets indicates SD
 * : Value at every 5 hr after administration

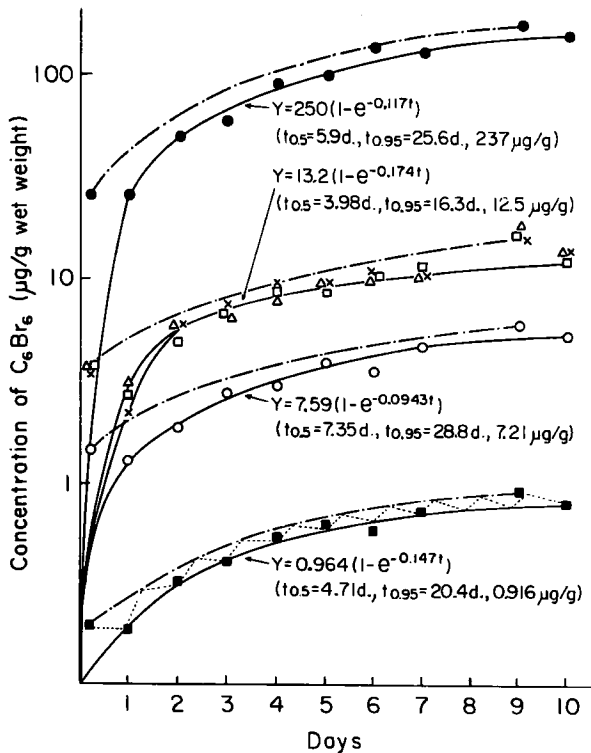


表2. Continuous intraperitoneal administration of C₆Br₆ and its concentration in various tissues. Dose: 0.2mg C₆Br₆/mouse/day for 10 days
 ●: adipose tissue, △: liver, □: pectoral muscle, ×: kidney, ○: brain, ■: blood
 —: value at every 24 hr after administration
: value at every 5 hr after administration
 Each point indicates the mean of four mice

を用いた。

投与方法: (1回投与)被検物質投与後, 動物は経時的に各群4匹ずつを屠殺し, 各組織を摘出し, 細切して試料とした。

(連続投与)被検物質を毎日1回ずつ投与し, 投与後24時間目に各群4~5匹ずつ屠殺し, 各組織を取り出し, 細切して試料とした。なお, 1日目と10日目の投与後5時間目の各群についても同様に試料を調製した。また, 10日目以後は被検物質の投与を中止し, 体内の残存量の減少を測定した。

プロモ化ベンゼンと代謝物の分析: 各臓器及び組織について, 前報⁹⁾に示す方法に従って測定した。

総脂質の分析: 生肝臓より Folch ら¹⁰⁾の方法で脂質を抽出し, 精製した後, 溶媒を除去し総

脂質をエーテルに再溶解し, 総脂質は重量法により求めた。

脂肪酸組成の分析: 総脂質に N-KOH のアルコール溶液を加え, 沸騰水中で30分間加水分解し, 生成した脂肪酸を GC-FID を用いて測定した。測定条件は表4に示す。

結 果

1. 1回投与による体内蓄積と排泄

0-ジプロモベンゼンをマウスに1回経口投与し, 経時的に血液, 臓器, 組織中濃度を調べた。その結果は図1に示す如く, いずれも投与後10時間までに最高値を示し, 以後, 急激に減少した。その際の半減期は表5に示した。最高値に達する時間は血液, 肝臓, 筋肉(ジン臓), 脳(脂肪組織)の順に速かった。最高値に達した濃度を各組織別に比較すると脂肪組織, 肝臓(筋肉), ジン臓, 血液(脳)の順に高かった。

2. 代謝物及び未代謝物の各組織内分布

3種プロモ化ベンゼンをマウスに1回腹腔内投与し, 投与後10時間目の臓器分布を調べた。その結果は表1に示す如く, 未代謝の各プロモ化ベンゼンの濃度は脂肪組織, 肺(筋肉, 肝臓), ジン臓(脳, 心臓), 血液, 精巣の順に高く, 被検物質別ではトリ, 0-ジ, モノプロモベンゼンの順であった。代謝産物のプロモ化フェノール濃度はジン臓, 血液(肺, 心臓, 肝臓), 筋肉(脳, 精巣)の順に高く, 脂肪から検出されなかった。また, 被検物質別では0-ジ, モノプロモベンゼンの順で, トリプロモベンゼンの代謝物はいずれの組織, 臓器からも検出されなかった。

3. 連続投与による体内蓄積と排泄

1)ヘキサプロモベンゼン

ヘキサプロモベンゼンをマウスに連続腹腔内投与し, 投与開始後1日目から10日目までの血液, 組織, 臓器中の濃度(投与後, 5と24時間値)を調べた。その結果は表2, 図2に示す如く, ヘキサプロモベンゼン濃度は経過日数と共に漸次増加した。経過時間に伴う各臓器の濃度

表3. Time course of C₆Br₆ concentration in various tissues

day	0	1	2.5	5	7.5	10	15
Adipose tissue	145 (29.0)	112 (28.0)	89.5 (13.0)	53.7 (12.0)	43.1 (6.50)	30.8 (7.50)	21.6 (3.90)
Liver	13.0 (3.97)	9.83 (2.65)	4.75 (0.723)	3.38 (0.557)	2.14 (0.213)	1.79 (0.225)	0.83 (0.066)
Pectoral muscle	12.5 (1.88)	9.95 (2.57)	6.34 (0.671)	4.01 (1.27)	2.76 (0.415)	2.03 (0.265)	1.35 (0.162)
Kidney	14.7 (1.35)	8.85 (2.19)	5.97 (2.08)	3.85 (0.324)	2.57 (0.689)	2.05 (0.162)	1.23 (0.084)
Brain	6.02 (0.97)	4.85 (0.723)	4.09 (0.443)	2.57 (0.605)	1.92 (0.128)	1.03 (0.178)	0.709 (0.157)
Blood	1.34 (0.335)	1.07 (0.073)	0.873 (0.114)	0.631 (0.118)	0.414 (0.098)	0.351 (0.074)	0.229 (0.059)

Dose : successive intraperitoneal administration of 0.2mg C₆Br₆/mouse/day for 10
 Figures indicates the mean (μg/g) of four mice
 The figures in brackets indicates SD

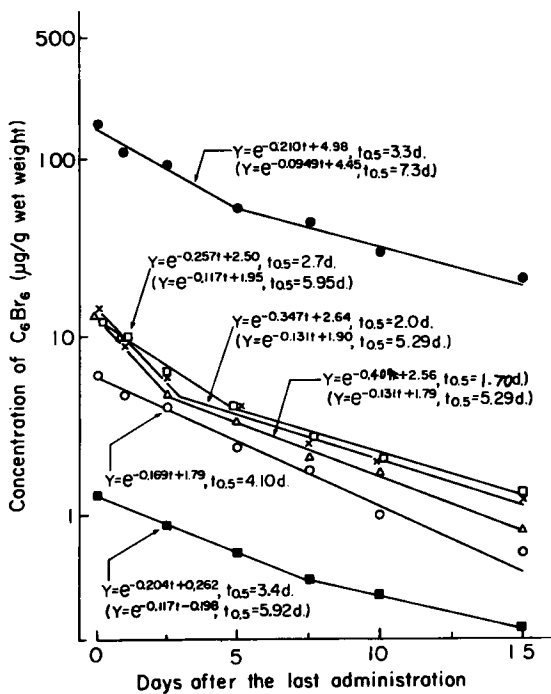


図3. Time course of C₆Br₆ concentration in various tissues.

Dose: continuous intraperitoneal administration of 0.2mg C₆Br₆/mouse/day for

10 days.

●—● : adipose tissue, △—△ : liver, □—□ : pectoral muscle, x—x : kidney, ○—○ : brain, ■—■ : blood
 Each point indicates the mean of four mice.

は次の式で表わされる,

$$Y = \frac{C}{K_2} (1 - e^{-K_2 t})$$

Y : 各組織及び臓器の濃度 (μg/g)

C : 取り込み量

K₂ : 排泄定数, day⁻¹

$\frac{C}{K_2}$: 濃縮量 (最高値)

t : day

従って、図中の曲線の式は修正指数曲線のプログラムを用いて各測定値より求めた。

生物学的半減期(t 0.5) は次の式

$$0.5 = e^{-K_2 t}$$

$$\ln 0.5 = -K_2 t = -0.693$$

$$t_{0.5} = \frac{0.693}{K_2}$$

で求めると脂肪組織5.9日、肝臓(筋肉、シン臓) 3.98日、脳7.35日、血液4.71日となった。

平衡状態濃度の95%値に達する時間(t 0.95)

は次の式

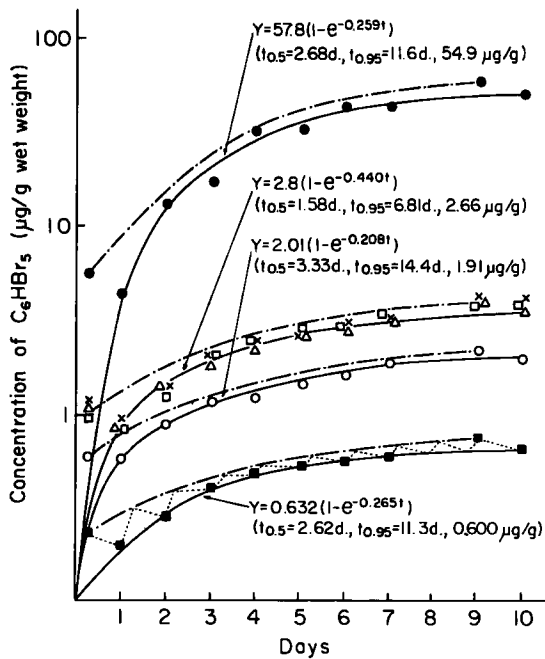


図4. Continuous intraperitoneal administration of C_6Br_6 and concentration of C_6HBr_5 in various tissues.
Dose: 0.2mg C_6Br_6 /mouse/day for 10 days
●: adipose tissue, Δ: liver, □: pectoral muscle, ×: kidney, ○: brain, ■: blood
—: value at every 24 hr after administration
---: value at every 5 hr after administration
Each point indicates the mean of four mice

$$0.95 = 1 - e^{-K_2 t}$$

$$t_{0.95} = \frac{2.996}{K_2}$$

で求めると脂肪組織で25.6日となり、最高値が237 ppmであった。肝臓(筋肉, ジン臓), 脳, 血液ではそれぞれ16~28日で最高値が12.5, 7.21及び0.92 ppmとなった。被検物質投与後の5時間値は24時間値に比べていずれも僅かに高く, その比率は脂肪組織で1.11, 肝臓(筋肉, ジン臓) 1.50, 血液1.10倍であった。また, 10日目以後は被検物質の投与を中止し, 経過日数に伴う, 臓器, 組織中の残存量を調べた。その結果は表3, 図3の如く経過日数と共に漸次減少した。経過時間に伴う各臓器の濃度は次の式で表わされる。

$$\text{一次排泄: } Y = e^{-K_1 t + a} \quad (\text{二次排泄: } Y = e^{-K_2 t + b})$$

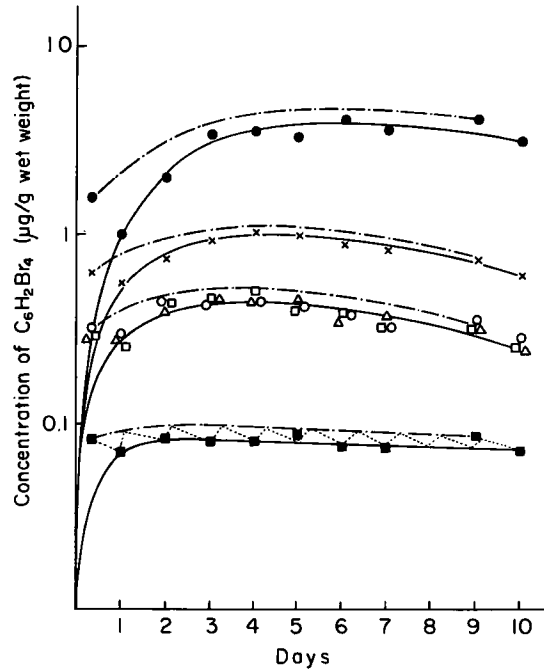


図5. Continuous intraperitoneal administration of C_6Br_6 and concentration of $C_6H_2Br_4$ in various tissues.
Dose: 0.2mg C_6Br_6 /mouse/day for 10 days
●: adipose tissue, Δ: liver, □: pectoral muscle, ×: kidney, ○: brain, ■: blood
—: value at every 24 hr after administration
---: value at every 5 hr after administration
Each point indicates the mean of four mice.

Y: 時刻 t における各組織及び臓器の濃度 ($\mu\text{g/g}$)

K_1, K_2 : 一次, 二次排泄定数, day^{-1}

t_1, t_2 : 一次, 二次排泄の day

e^a, e^b : 一次, 二次排泄の初期濃度

従って, 図中の式は指数回帰のプログラムを用いて各測定値より求めた。一次排泄の生物学的半減期($t_{0.5}$)は脳, 脂肪組織で長く, 二次排泄では特に脂肪組織が長かった。

2)ペンタプロモベンゼン

本研究に用いたヘキサプロモベンゼン中に混在するペンタプロモベンゼンについても前記と同様に図4の如く, 経過日数と共に濃度は漸次増加し, 平衡状態に達する時間は6~14日で, 最高値はそれぞれ脂肪組織54.9, 肝臓(筋肉, ジン臓)2.66, 脳1.91, 血液0.60 ppmであった。

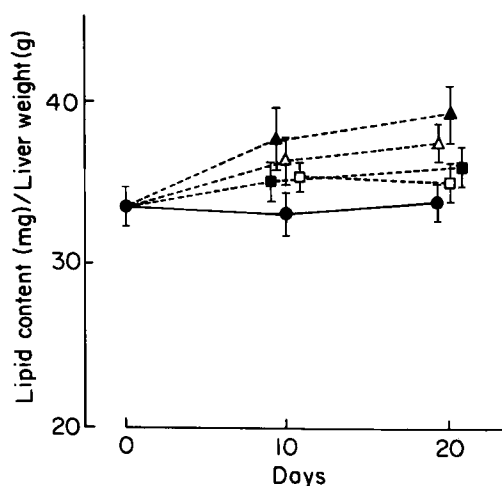


図6. Continuous intraperitoneal administration of brominated benzene and lipid content in Liver.

Dose:

●—●: control, ■---■: bromobenzene 5mg/mouse, □---□: bromobenzene 2.5 mg/mouse, ▲---▲: 1,3,5-tribromobenzene 5mg/mouse, △---△: 1,3,5-tribromobenzene 2.5mg/mouse

Each point and vertical-bar is the mean \pm SD for five mice

表4. Fatty acid composition of triglyceride in liver

	control	bromobenzene	1,3,5-tribromobenzene
c 16:0	22.3 \pm 1.76	21.8 \pm 2.10	22.0 \pm 1.78
c 18:0	40.5 \pm 2.01	42.9 \pm 2.18	41.8 \pm 3.04
c 18:1	28.4 \pm 3.05	33.5 \pm 2.47	36.6 \pm 2.15
c 20:4	5.99 \pm 0.55	5.52 \pm 0.47	5.42 \pm 0.61

Values indicates the mean \pm SD expressed as a percent for the total fatty acids.

Dose: continuous intraperitoneal administration of 5mg/mouse/day for 20 days.

GC, Shimadzu 6AM equipped with FID; condition: column, 3mm \times 1m glass column packed with 2%DEGS+0.5%HiPO₄ on Gaschrom Q (80/100); injector and detector temp., 250°C; column temp., 100 \rightarrow 190°C (6°C/min); carrier gas, N₂ (60ml/min)

生物学的半減期は脳、脂肪組織、血液、肝臓(筋肉、ジン臓)の順に長かった。

3) テトラプロモベンゼン

ペンタプロモベンゼンと同様にヘキサプロモベンゼン中に混在するテトラプロモベンゼンについては図5の如く、平衡状態に達する時間は脂肪組織、肝臓(筋肉、ジン臓)、脳、血液でいずれも3日目で最高値に達し、以後、減少の傾向がみられた。

4. 肝脂質量及び脂肪酸組成の変化

モノ、1,3,5-トリプロモベンゼンをマウスに連続腹腔内投与し肝脂質量の変化を調べた結果は図6に示す如く、10日、20日目に総脂質量の増加傾向が認められ、いずれも投与量と肝脂質量の増加は平行関係にあった。この時の脂肪酸組成は表4に示す如く、アラキドン酸の僅かな減少、リノール酸の増加が認められた。

考 察

著者はプロモ化ベンゼンをマウスに経口投与し、生体内からの排泄性を調べるため、尿中排泄物の半減期を求めた⁹⁾。今回、プロモ化ベンゼンをマウス、ラットに投与し、生体内分布から標的臓器を調べ、また、慢性毒性面から生体内蓄積性の検討を試みた。

0-ジプロモベンゼンをマウスに1回経口投与した時、血液、臓器、組織の濃度はいずれも投与後、10時間までに最高値を示し、比較的吸収の速いことが示された。この時、最高濃度を示したのは脂肪組織であった。また、最高値に達してから排泄も速く、生物学的半減期は肝臓(ジン臓)4時間、脂肪組織5.4時間、脳6時間の範囲内にあることが予測され、尿中排泄物の一次排泄における半減期4.65時間⁹⁾とほぼ一致し、排泄性の高いことがわかった。

ベンゼン環に置換したプロモ数の少ないプロモ化ベンゼンは尿中排泄物の半減期も短かく代謝されやすいこと⁹⁾、0-ジプロモベンゼン投与実験より最高値に達する時間は10時間であること等の結果が得られた。これに基づき、投与後10時間目の各臓器における代謝物及び未代謝物の濃度分布を把握するためモノ、ジ、トリプロモベンゼンをマウスに腹腔内投与して調べた。その結果、代謝物であるプロモ化フェノールの生体内分布はプロモ数の少ない物質ほどmajorな解毒、排泄臓器であるジン臓に高く、次いで、肝臓、肺、心臓に多く脳にも認められるのが興味深く、脂肪組織からは検出されなかった。ペンタクロロフェノールは精巢に多く蓄積される報告もあるが¹¹⁾、プロモフェノールの蓄積はなかった。

その反面で、未代謝物の生体内分布はプロモ数の多い物質ほど各臓器に多くなり、特に脂肪

表5. Biological half life (B.H.L.) of brominated benzene

Organ and tissue	B.H.L.		
	o-dibromoben- zene	pentabromoben- zene	hexabromoben- zene
Adipose tissue	5.4 h	2.68 day	3.3 (7.3) day
Liver	4.0	1.58	3.59 (5.29)
Pectoral muscle	4.0	1.58	2.7 (5.95)
Kidney	4.0	1.58	2.0 (5.29)
Brain	6.0	3.33	4.1 (4.1)
Blood	5.0	2.62	3.4 (5.29)

The Figures in brackets indicate the second phase of excretion

組織で高くなった。このことより、プロモ数の少ないプロモ化ベンゼンは経口投与後、小腸から吸収され門脈、肝臓を経て静脈血中に出ていく短期間に代謝され、極性の高い物質に代謝されるものと推測された。

ヘキサプロモベンゼンは魚類への蓄積性が高いこと⁷⁾ マウス尿中排泄物の半減期が長いこと等⁹⁾ を認めており、蓄積性が高いことが予測されたのでマウスに連続腹腔内投与し蓄積性を調べた。ヘキサプロモベンゼンとこれに混在するテトラ、ペンタプロモベンゼンのいずれも肝臓より脂肪組織に多かった。ヘキサプロモベンゼンはBHC, DDT, ドリン剤の塩素系農薬及びPCBのカラス生体内分布^{12,13)}と同様な傾向が認められた。他方、PCT¹⁴⁾やPCQ¹⁵⁾(polychlorinated Quaterphenyl)では投与終了後、初期に前記PCB等とは逆に高塩素(7cl~8cl)が肝臓に高濃度の蓄積を示し、50日後に肝臓と脂肪組織の濃度は同程度となると報告している。両者の相異は生体内における代謝及び移動、特にヘキサプロモベンゼンは脱プロモ化し、低プロモ化ベンゼンになり代謝されやすく、また、PCQに比べて脂溶性(オクタノール/水分配係数)¹⁶⁾が低く移動しやすいためであろう。

分配比(脂質/血液)はモノプロモベンゼン28.0, 0-ジプロモベンゼン32.0, トリプロモベンゼン44.5, テトラプロモベンゼン48.0, ペンタプロモベンゼン81.5, ヘキサプロモベンゼン195であり、脂質への蓄積量と同順位を示した。プロモ化ベンゼンが血漿中トリグリセライドによりtransportされ、血液と臓器、組織の間は単純な分配により脂肪組織に多く蓄積されていること

がわかった。

喜多村¹⁷⁾の生物学的半減期は最大蓄積量の50%に達する時間であり、ヘキサプロモベンゼンの濃縮曲線より計算した半減期(脂肪組織5.3日, ジン臓, 肝臓, 筋肉3.98日, 脳7.35日, 血液4.71日)と減衰曲線より実測した半減期(図3)を比較すると、計算値は実測値の一次と二次排泄の間に存在した(表5)。それ故に、濃縮量に二次排泄も関与しており、二つのcomponentの合成としてPCBの蓄積曲線にみられる式が考えられる^{17,18)}。他方、暴露された魚類は化学物質の脂溶性によって排泄定数の変化が著しいのに比べ、とり込み定数の変化が少なく、生体への濃縮量では排泄定数による要因が大であると報告¹⁹⁾している。動物においても前報⁹⁾と今回にみられるようにプロモ化ベンゼンの排泄定数は代謝の難易によりや、異なるが、脂溶性(オクタノール/水分配係数)¹⁶⁾との高さとはほぼ平行的に減少した。

ヘキサプロモベンゼン尿中排泄物の半減期12.2日⁹⁾と長いのが、この二次排泄では脱プロモ化したテトラ、ペンタプロモベンゼンも含めたものであり、ヘキサプロモベンゼンののみについてみると両者は一致した。

喜多村ら¹⁷⁾はラットにKC 400(140 mg/匹, 腹腔内)を投与した時のB.H.L.は各臓器とも10~20日であり肝臓と脂肪組織にあまり差がないと報告している。堀ら¹⁵⁾はPCQ(1.26 mg/匹/日, 10日間経口)を投与したところ、そのB.H.L.は肝臓で約14日, 脂肪組織で41日である。ヘキサプロモベンゼンと同じ6ハロゲン化ベンゼンで特定化学物質に指定されているヘキサクロルベンゼンの生物学的半減期は豚(10~20日), 産卵鶏(25~27日)と報告²⁰⁾されている。これに比べてヘキサプロモベンゼンの生物学的半減期が短かく脱プロモ化により更に代謝されやすくなったと考えられた。

ヘキサプロモベンゼン濃縮曲線の5と24時間値を結んだジグザグ濃縮は暴露実験にみられるローチ理論²¹⁾と同様な現象であった。テトラプロモベンゼンは3日目に蓄積量が最大となり、以後、減少する傾向はペンタクロロベンゼン, トリクロロベンゼンにも認められ²²⁾, PCB投与

ラットにみられる薬物代謝酵素の活性上昇²³⁾によるものと考えられた。薬物による脂肪肝発現²⁴⁻²⁷⁾にみられる高度不飽和脂肪酸のアラキドン酸損傷がプロモベンゼンとトリプロモベンゼン投与マウスにおいてみられた。同じ投与量のラット肝臓中モノ、トリプロモベンゼンの10時間値は0.18, 3.64 $\mu\text{g/g}$ であり(表1), この生体内濃度の高い順位に損傷を受けていた。

結 論

プロモ化ベンゼンの生体内挙動を調べる目的で、マウス及びラットを用いて投与実験を行い以下の成績を得た。

- 1) 0-ジプロモベンゼン1回経口投与後の経過時間に伴う臓器、組織中の濃度は、いずれも10時間までに最高値に達し、吸収が早く以後速やかに排泄された。
- 2) モノ、ジ、トリプロモベンゼン1回腹腔内投与後の10時間目における臓器、組織中の代謝産物は、未代謝のプロモ化ベンゼンが脂肪組織に多く蓄積するのに対して、解毒、排泄臓品に多

く認められた。

- 3) ヘキサプロモベンゼン腹腔内連続投与中の経過日数に伴う臓品、組織中の濃度は、いずれも16.3日(肝臓)~28.8日(脳)の範囲内で最高値に達し、この時の濃度分布では脂肪組織、肝臓(筋肉、ジン臓)、脳、血液の順で蓄積性が高かった。その後、投与を中止して求めた生物学的半減期は一次排泄で2.0日(ジン臓)~4.1日(脳)、二次排泄で5.2日(ジン臓)~7.3日(脂肪組織)の範囲内にあり、長いことが示された。
- 4) モノ、トリプロモベンゼンをマウスに腹腔内投与すると、脂肪組成では高度不飽和脂肪酸であるアラキドン酸の減少が認められた。
- 5) 以上の結果から、プロモ化ベンゼンはプロモ数の増加とともに蓄積性が高く、従って蓄積による慢性毒性について検討の必要性が示唆された。

謝 辞

本稿を終けるにあたって、御指導、御稿閲賜った恩師緒方正名教授に心から感謝いたします。

文 献

1. 環境庁保健調査室編, 化学物質と環境, 東京, pp.53-82, 1981.
2. 同上, 同上, 東京, pp.45-79, 1982.
3. Decarlo, V.J.: Studies on brominated chemicals in the environment, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **320**, 678-681, 1979.
4. 緒方正名, 荻野泰夫: 塩素系有機溶剤類の魚体への移行, 日本公衛誌, **24**, 695-699, 1977.
5. 荻野泰夫: 臭素系有機溶剤類の魚体への移行, 岡山医学会誌, **90**, 1451-1456, 1978.
6. 緒方正名, 荻野泰夫: アルキル芳香族及び多環芳香族炭化水素の金魚への移行, 海洋環境保全の基礎的研究, **1**, 48-58, 1978.
7. 荻野泰夫, 谷本浩一, 石田立夫, 緒方正名: ハロゲン系炭化水素及び芳香族炭化水素の魚体への移行, 第38回日本公衆衛生学会講演集, pp.785, 1979.
8. 荻野泰夫: ラット肝ミトコンドリアのエネルギー転換系に対するハロゲン化炭化水素の作用, 岡山医学会誌, **94**, 1045-1050, 1982.
9. 荻野泰夫: 臭素化ベンゼンの代謝産物並びに排泄経過, 岡山医学会誌, 投稿中.
10. J. Folch, M. Lees and G.H. Sloane-Stanley: *J. Biol. Chem.*, **226**, 497, 1957.
11. Douglas, W.K. and Ralph, C.D.: Pentachlorophenol in the environment, *Env. Sci. Tech.* **14**, 447-449, 1980.
12. 石田立夫, 荻野泰夫, 今中雅章: カラス臓器中のPCB及び有機塩素系農薬, 岡山県衛生研究所年報, **23**, 90-94, 1976.
13. 同上: 同上, **24**, 195-197, 1977.

14. 堀伸二郎, 榎本 隆, 国田信治: PCB, PCT 及び PCQ のラット胎仔及びマウス乳仔への移行並びに体内分布, 食衛誌, **22**, 501—507, 1981.
15. 堀伸二郎, 榎本 隆, 国田信治: ラットにおける PCQ (polychlorinated Quaterphenyl) の生体内分布および排泄, 食衛誌, **21**, 294—300, 1980.
16. Hansh, L.A. and Elkins, D.: Partition coefficients and their uses, *Chem. Rev.* **71**, 525—616, 1971.
17. 喜多村正次: 蓄積性からみた慢性毒性について, 食品衛生研究, **23**, 9571—9599, 1975.
18. 田川専照, 高原悦子, 塩谷勝夫: 魚類の PCB 蓄積について, 日本公衛誌, **23**, 359—366, 1976.
19. Neely, W.B., Branson, D.R. and Gary, E.: Partition coefficient to measure bioconcentration potential of organic chemicals in fish, *Environ. Sci. Technol.* **8**, 1113—1115, 1974.
20. Hansen, L.G.: Selective accumulation and depletion of polychlorinated biphenyl components, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **320**, 238—246, 1979.
21. Roach, S.A.: A more rational basis for air sampling programs. *Am. Industrial Hygiene Assoc. J.* **1**, 1—12, 1966.
22. 環境庁保健調査室編, 化学物質と環境, 東京, pp.178—180, 1980.
23. 伊東保之, 村田敏郎: PCB 投与による薬物代謝酵素の活性化, 衛生化学, **26**, 21—37, 1980.
24. Svingen, B.A.: The mechanism of NADPH-dependent lipid peroxidation. *J. Biol. Chem.* **254**, 5892, 1979.
25. Recknagel, R.O.: Chemical mechanisms in carbon tetrachloride toxicity. "Free Radical in Biology" vol 3, *Academic Press, N.Y.* pp.97, 1977.
26. Mclean, A.E.M.: Diet, DDT, and the toxicity of drugs and chemicals. *Fed. Proc.* **36**, 1688, 1977.
27. 長州 司, 菅野道廣: C Cl₄ 投与ラットの肝臓及び血漿脂質に及ぼす各種抗酸化剤の影響, 農化, **49**, 29—32, 1975.

**Studies on the biological toxicity of several brominated
benzene pollutants of the environment**

Report 4. Biological fate of brominated benzenes in animals

Yasuo OGINO

Department of Public Health, Okayama University Medical School

(Director: Prof. M. Ogata)

Movement of brominated benzenes in rats and mice was investigated. The concentration of *o*-dibromobenzene in several tissues and organs reached the highest value within 10 hours of a single oral administration and then decreased rapidly. The accumulation of *o*-dibromobenzene in tissues and organs was in the descending order of adipose tissue, liver(=pectoral muscle), kidney, brain and blood. A similar tendency was observed in mono-and tribromobenzene administered animals. The concentration of hexabromobenzene following continuous intraperitoneal administration reached the highest value 16.3 (liver) to 28.8 days (brain) after the administration. The biological half life of hexabromobenzene ranged from 2.0 (kidney) to 4.1 days (brain) in the first phase of excretion, and from 5.2 (kidney) to 7.3 days (adipose tissue) in the second phase of excretion. Accumulation of hepatic triglyceride due to administration of brominated benzenes occurred. A decrease in the percentage of arachidonic acid among total fatty acids was observed after the administration of brominated benzenes. It is suggested that accumulateness of brominated benzenes becomes higher with the number of bromine atoms. Clonic toxicity induced by these compounds needs to be investigated in this connection.