

塩化ビフェニールのヨウ素代謝におよぼす影響

川崎医科大学 衛生学教室

望月 義夫, 菊池 和子

(昭和50年8月9日受付)

Effect of Polychlorinated Biphenyls on Iodine Metabolism in Rats

Yoshio Mochizuki and Kazuko Kikuchi

Department of Hygiene Kawasaki Medical School

(Accepted on Aug. 9, 1975)

ラットに塩化ビフェニール (Kanechlor-400, KC と略記) を経口投与し, そのヨウ素代謝におよぼす影響を検討し次の成績を得た.

- 1) 血中 PB ^{131}I 量の減少が認められた.
- 2) 肝臓および甲状腺の重量の増加が認められた.
- 3) 甲状腺 ^{131}I 摂取率および甲状腺のヨードアミノ酸組成の変化は認められなかった.
- 4) ラットに静注された ^{131}I -thyroxine の減少が促進された.

以上の成績から KC によって無機ヨウ素の甲状腺への摂取および甲状腺ホルモンの合成過程は阻害を受けないが, 体内における甲状腺ホルモンの分解 および排泄が促進されることが考えられる.

The effects of polychlorinated biphenyls (Kanechlor-400, KC) on various stages of iodine metabolism in rats were investigated and the following results were observed.

- 1) The concentration of protein bound iodine-131 (PB ^{131}I) in blood decreased.
- 2) Hypertrophy of the liver as well as of the thyroid gland was observed in KC administered rats. KC induced thyroid hypertrophy was suppressed by the administration of thyroid powder.
- 3) KC had little or no effect on the thyroidal ^{131}I uptake or the per cent distribution of ^{131}I -iodotyrosines and iodothyronines in rat thyroid digests.
- 4) Acceleration of the disappearance of total body ^{131}I activity in KC administered rats was observed following intravenous administration of ^{131}I -thyroxine.

The above results suggest that polychlorinated biphenyls have little or no effect on the thyroidal uptake of inorganic iodide or the organification of iodide in the thyroid gland, but accelerate the disappearance of thyroid hormones from the extrathyroidal tissues of rats.

はじめに

近年、塩化ビフェニール (Polychlorinated Biphenyls, PCB) による環境汚染が問題となり、しかも人間を含む動物体内への蓄積が認められてから¹⁾²⁾、その毒性が注目されるようになった³⁾。

一方、1968年北九州を中心に発生したいわゆる油症の病因物質が塩化ビフェニール (商品名 Kanechlor-400, 以下 KC と略記) であることが判明し、その臨床像についても明らかになって来た⁴⁾。しかし KC の代謝経路については不明な点が多いためトリチウムで標識された KC をラットに経口投与してその代謝を検討したところ、甲状腺に早期に比較的高濃度に濃縮されることから⁵⁾、KC をラットに経口投与した後、そのヨウ素代謝におよぼす影響を検討したので報告する。

実験方法

体重約 300 g の Wistar 系成熟雄ラットをオリエンタル低ヨード固型飼料 (4 μ g I/100 g) で約 2 週間飼育した後、KC をオリーブ油 0.5 ml 中に 2 mg, 20 mg および 200 mg になるよう溶解させ金属性胃ゾンデで経口投与した。なお対照にはオリーブ油のみ 0.5 ml 投与したラットを用いた。KC 投与後のヨウ素代謝は次の方法で測定した。

1) 血清 ¹³¹I および PB ¹³¹I 量

ラットの腹腔内に約 5 μ Ci の Na ¹³¹I を投与し 24 時間後に採血して分離した血清中の放射能を測定した後、それを 5% TCA で沈澱させ、さらに 2 回洗滌した沈澱物中の放射能を測定し血清 1 ml 中の投与量%であらわした。

2) 甲状腺 ¹³¹I 摂取率

ラットの腹腔内に ¹³¹I を投与し 24 時間後に脱血死させて甲状腺を摘出し、その放射能をウエル型シンチレーションカウンターで測定し投与量に対する%であらわした。

3) 甲状腺よりの ¹³¹I 放出試験

ラットに KC 200 mg を投与した後 3 日目に

¹³¹I を腹腔内に投与し、Wyngaarden ら⁶⁾の方法に準じて 45 分後に 0.1 M KClO₄ 1 ml を腹腔内に投与して、経時的に甲状腺部の放射能の計測を行ない甲状腺よりの ¹³¹I の放出状態を検討した。

4) 甲状腺のヨウダミノ酸組成

対照および KC 200 mg を投与した後 1 日目および 3 日目のラットの腹腔内に ¹³¹I を投与し、24 時間後に甲状腺を摘出した。摘出した甲状腺を Inoue ら⁷⁾の方法に準じてプロナーゼ P を加えて 37°C で一夜分解し、その遠沈上清を東洋濾紙 No. 51 を用い、ブタノール 100 : 酢酸 15 : 水 35 の溶媒中で展開した後、濾紙のラジオオートグラムによって無機ヨウ素 (I⁻)、Monoiodotyrosine (MIT)、Diiodotyrosine (DIT)、Triiodothyronine (T₃) および Thyroxine (T₄) に相当する濾紙の部分を判定し、その部分の放射能を測定することによって各成分の比率を求めた。

5) ¹³¹I-Thyroxine の全身代謝の検討

対照および KC を投与したラットの静脈内に Dinabott 社製 ¹³¹I-Thyroxine 5 μ Ci (0.7 μ g) を投与した後、Aloka 製アニマルカウンターにより、投与直後および毎日 1 回、4 日間全身放射能を測定し、投与直後の全身放射能を 100% とし各時期における ¹³¹I-Thyroxine の体内残留量を求めた。

実験成績

1) 血清 PB ¹³¹I 量におよぼす KC の影響

甲状腺に摂取された無機ヨウ素はホルモンに合成されて血液中出现するが、その分泌量を示す一つの指標として血清 ¹³¹I 量とともに PB ¹³¹I 量を測定した。その成績は表 1 に示されるように KC 2 mg 投与群では対照群との間に差は認められなかったが、20 mg 投与群、200 mg 投与群では投与量に応じて明らかに低値を示した。

2) 甲状腺の無機ヨウ素摂取能におよぼす KC の影響

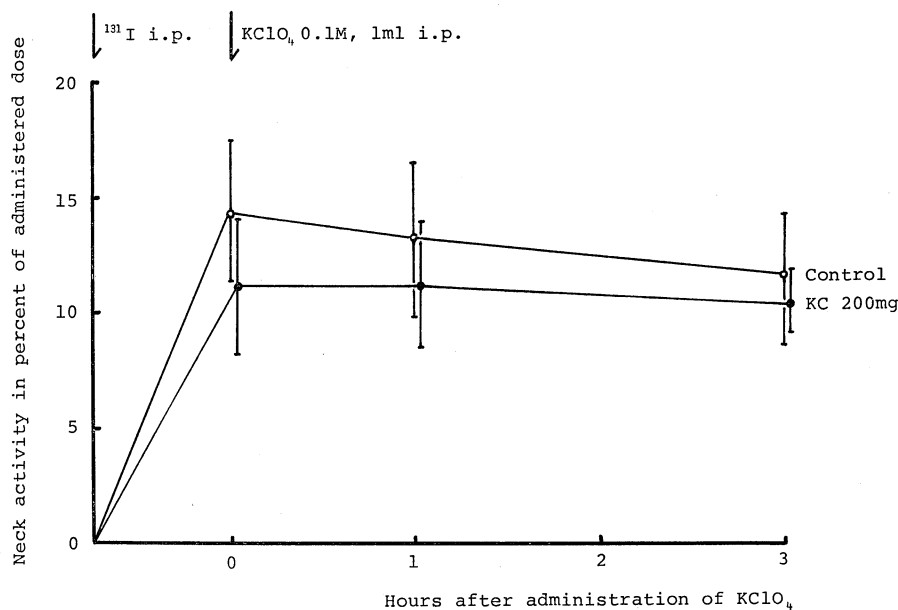
血液中の PB ¹³¹I 量が KC によって低下する

Table 1. Effect of PCBs on thyroid function of rats.

	No. of animals	Thyroidal ¹³¹ I uptake (%)	Serum ¹³¹ I (%/ml)	PB ¹³¹ I (%/ml)	Weight of thyroid (mg)	weight of liver (g)
Control	3	33.95±2.25**	0.17±0.01	0.16±0.01	16.67±1.75	7.97±0.74
KC* 2 mg	5	35.77±5.09	0.20±0.02	0.19±0.02	16.67±0.74	8.41±0.36
KC 20 mg	4	39.20±2.79	0.12±0.01	0.11±0.01	19.18±1.85	8.95±0.48
KC 200 mg	3	28.11±2.29	0.04±0.004	0.02±0.002	24.90±1.35	12.00±0.71

* A mixture of chlorobiphenyls

** Mean ± SEM

Fig. 1. Perchlorate discharge test of thyroidal ¹³¹I in rats pretreated with PCBs

原因を検討するために、甲状腺の無機ヨウ素摂取能がKCによって阻害されるかどうかを検討した。すなわち甲状腺の¹³¹I摂取率を測定したところ表1に示されるように、KC 200 mg投与群では対照群に比較して僅かに低値を示したが、その他の群では差異を認めなかった。また甲状腺重量、肝重量ともにKCの投与量に応じ増加した。

3) 甲状腺ホルモン合成過程におよぼすKCの影響

無機ヨウ素が甲状腺に摂取されても、有機化が阻害された場合にはPB¹³¹I量の低下がおこる可能性がある。そこで有機化が阻害された場合に、KClO₄の投与によって甲状腺からI⁻が放出される現象を指標として甲状腺におけるヨ

ウ素の有機化阻害の状態を検討した。その成績は図1に示されるように、甲状腺よりの¹³¹Iの放出は認められなかった。

さらにKCを投与したラット甲状腺のヨウドアミノ酸組成を測定したところ、無機ヨウ素(I⁻)、Monoiodotyrosine (MIT)、Diiodotyrosine (DIT)、Triiodothyronine (T₃) およびThyroxine (T₄)の割合は図2に示されるように対照群との間に差異は認められなかった。以上の成績からKCによるPB¹³¹I量の低下の原因は甲状腺における甲状腺ホルモンの合成過程が阻害されたためではないことが推測された。

4) ¹³¹I-Thyroxineの全身代謝におよぼすKCの影響

PB¹³¹I量低下の原因をさらに検討するため

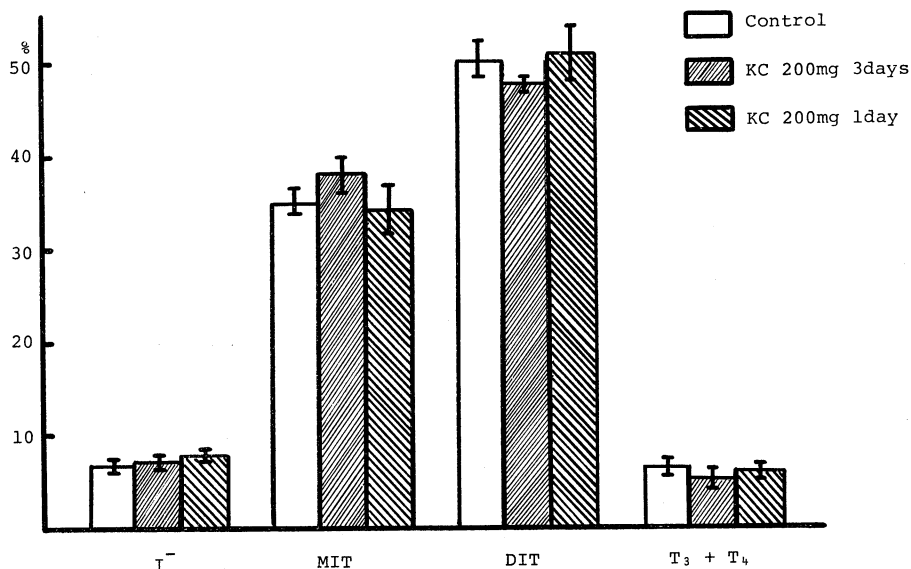


Fig. 2. Effect of PCBs on the percent distribution of iodinated aminoacids in rat thyroid digests

に、対照および各量の KC を投与したラットに ^{131}I -Thyroxine を静注し、その減少状態を全身計測法により測定して比較検討したところ表 2 および図 3 に示されるように、KC 2 mg 投与群では対照群との間に差異は認められなかったが、20 mg および 200 mg 投与群では投与量に応じて明らかに減少が促進された。

5) KC による甲状腺腫の発生機序の検討

KC の投与により甲状腺重量増加の傾向が認められることから、その発生機序について検討した。すなわち 5 匹ずつ 4 群のラットに第 1 群は対照とし、第 2 群は KC 20 mg を、第 3 群には KC 20 mg と甲状腺末 (有機ヨウ素 0.30~0.35% 含有) 10 mg を 3 日間投与、第 4 群は甲状腺末のみを 10 mg、3 日間投与した後、甲状

腺を摘出して重量を測定したところ、対照群 20.64 ± 1.36 mg, KC 投与群 24.49 ± 1.18 mg, KC および甲状腺末投与群 17.87 ± 0.75 mg, 甲状腺末のみ投与群は 18.26 ± 1.44 mg で KC による甲状腺重量の増加は甲状腺末の投与によって抑制された。

6) KC, Biphenyl または DDT の甲状腺機能におよぼす影響の比較

KC およびそれと類似の化学構造をもつ化合物である Biphenyl および DDT の甲状腺機能におよぼす影響を検討するために、各化合物 200 mg を 0.5 ml のオリーブ油に溶かして経口投与し 3 日目の甲状腺 ^{131}I 摂取率、血清 ^{131}I および PB ^{131}I 量、甲状腺重量および肝重量を測定した。その成績は表 3 に示されるように、

Table 2. Effect of PCBs on whole body retention of ^{131}I -thyroxine in rats.

	No. of animals	0	1	2	3	4 days*
Control	3	100 %	$60.19 \pm 4.15^{**}$	42.90 ± 1.74	33.33 ± 2.30	26.14 ± 1.07
KC 2 mg	4	100	59.79 ± 1.27	41.79 ± 1.60	30.52 ± 2.54	25.47 ± 1.72
KC 20 mg	4	100	50.71 ± 1.81	31.13 ± 1.16	21.97 ± 1.22	17.10 ± 1.02
KC 200 mg	4	100	22.74 ± 2.03	13.39 ± 1.36	8.39 ± 0.62	6.05 ± 0.72

* Days after administration of ^{131}I -thyroxine

** Mean \pm SEM

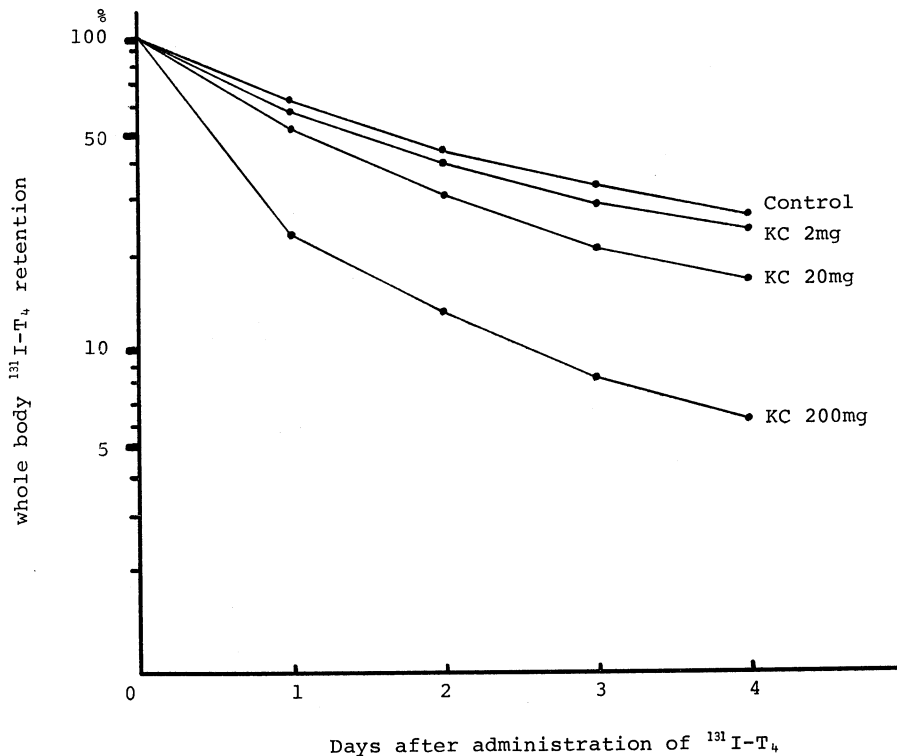


Fig. 3. Effect of PCBs on whole body retention of ¹³¹I-thyroxine in rats

Table 3. Effect of PCBs, biphenyl or DDT on thyroid function of rats.

	No. of animals	Thyroidal ¹³¹ I uptake (%)	Serum ¹³¹ I (%/ml)	PB ¹³¹ I (%/ml)	Weight of thyroid (mg)	Weight of liver (g)
Control	5	46.77 ± 1.84*	0.27 ± 0.04	0.33 ± 0.02	21.90 ± 2.57	12.16 ± 0.74
KC 200 mg	5	38.83 ± 3.49	0.07 ± 0.01	0.06 ± 0.002	25.44 ± 1.39	22.11 ± 0.77
Biphenyl 200 mg	5	44.28 ± 1.86	0.28 ± 0.03	0.26 ± 0.03	22.26 ± 1.93	13.53 ± 0.85
DDT 200 mg	2	35.18	0.26	0.25	19.40	13.38

* Mean ± SEM

DDTの甲状腺¹³¹I摂取率への作用以外は、KCが最も強く、Biphenylの作用はほとんど認められなかった。

考 察

以上の実験成績から、無機ヨウ素の甲状腺への摂取、甲状腺における甲状腺ホルモンの合成過程はKCによってほとんど阻害されないことが判明したが、血中のPB¹³¹I量はKCの投与により明らかに減少した。このことは甲状腺外

組織における甲状腺ホルモンの分解あるいは排泄が促進していることを示唆する。事実KCを投与したラットに静注された¹³¹I-Thyroxineの減少状態はKCの投与量に応じて明らかに促進していた。Thyroxineの分解あるいは排泄がKCにより促進される機序については今後の検討が必要であるが、その可能性の1つとしてKCは肝ミクロゾームにおけるPhenobarbital型の薬物代謝酵素の誘導物質であり⁸⁾、誘導された酵素によりThyroxineと肝細胞の結合

が増加し⁹⁾, Thyroxine や Triiodothyronine の脱ヨウ素が促進され胆汁への排泄が増加する¹⁰⁾ ためではないかと考えられる。

KC の投与による甲状腺重量の増加は、甲状腺末の投与によって抑制されることから、KC の甲状腺に対する直接作用よりも、むしろ血中の甲状腺ホルモンの減少傾向による下垂体 TSH の分泌増加によるものではないかと考えられる。なお KC の甲状腺機能に対する影響についての報告は少なく渡辺ら¹¹⁾ は2名の油症患者について検索し異常を認めておらず、また船津ら¹²⁾ は KC を摂取した母親から生まれた4例の出生児について Triosorb-test, Tetra-sorb-test による甲状腺機能検査を行なっているが異常を認めていない。

次に KC と類似の化学構造をもつ Biphenyl および DDT の甲状腺機能におよぼす影響を KC と比較検討したが、DDT の甲状腺 ¹³¹I 摂取率におよぼす作用を除いて、KC の作用が最も強く、Biphenyl の作用はほとんど認められなかった。ただ毒性は DDT が強くラット5例のうち3例が死亡した。DDT の甲状腺機能におよぼす影響についての報告は、Jefferiesら¹³⁾ が DDT により鳥に甲状腺機能亢進症がおこったと報告している他は見当たらず、DDT も PCB とともに薬物代謝酵素の誘導物質として知られているが¹⁴⁾、PB ¹³¹I の低下は KC 程著明ではなかった。Biphenyl の中毒例について

は報告があるが¹⁵⁾、甲状腺機能については検索されていない。

なお本報の実験はラットを用い、低ヨード飼料のもとで、比較的大量の KC を1時経口投与した場合についてであり、この成績を人間に当てはめるにはさらに検討が必要である。

結 語

ラットのヨウ素代謝におよぼす KC の影響を検討し次の成績を得た。

- 1) 血中 PB ¹³¹I 量の減少が認められた。
- 2) 肝臓とともに甲状腺重量の増加が認められた。甲状腺重量の増加は甲状腺末投与によって抑制された。
- 3) 無機ヨウ素の甲状腺への摂取および甲状腺ホルモン合成過程の障害はほとんど認められなかった。
- 4) ラット体内における ¹³¹I-Thyroxine の減少が促進された。
- 5) KC, Biphenyl および DDT の甲状腺機能におよぼす影響は KC が最もつよく、Biphenyl の作用はほとんど認められなかった。

本研究に有益な助言および助力をいただいた放医研、福田信男氏、山根昭子氏に深謝する。

なお本研究の一部は川崎医科大学昭和48年度プロジェクト研究費を受けて行なわれた。

文 献

- 1) Hammond, A.L.: Chemical Pollution: Polychlorinated Biphenyls, Science, 175: 155—156, 1972.
- 2) 磯野直秀, 藤原邦達: PCB による汚染 I, 科学, 42: 312—322, 1972.
- 3) 磯野直秀, 藤原邦達: PCB による汚染 II, 科学, 42: 396—406, 1972.
- 4) 九州大学油症研究班: 油症(塩化ビフェニール中毒)研究報告集, 1969.
- 5) 田中 茂, 望月義夫, 村川彰一郎, 内川 澄, 山根昭子, 松本 徹, 松岡 理: 塩化ビフェニールの代謝に関する研究, 油症の本態とその治療法に関する報告書, 12—54, 科学技術庁, 1971.
- 6) Wyngaarden, J. B., Wright, B. M. and Ways, P.: The Effect of Certain Anions upon the Accumulation and Retention of Iodide by the Thyroid Gland, Endocrinology, 50: 537—549, 1952.
- 7) Inoue, K. and Taurog, A.: Digestion of ¹³¹I-Labeled Thyroid Tissue with Maximum Recovery of ¹³¹I-Iodothyronines, Endocrinology, 81: 319—332, 1967.
- 8) 藤田節治, 辻 宏, 加藤敬太郎, 佐伯清太郎, 塚元久雄: Biphenyl Chloride 誘導体のラット肝ミクロゾームに与える影響, 福岡医誌, 62: 30—34, 1971.

- 9) Bernstein, G., Artz, S. A., Hansen, J. and Oppenheimer, J. H.: Hepatic Accumulation of ^{125}I -Thyroxine in the Rat: Augmentation by Phenobarbital and Chlordane, *Endocrinology*, 82: 406—409, 1968.
- 10) Schwarz, H. L., Koryreff, V., Surks, M. I. and Oppenheimer, J. H.: Increased Deiodination of L-Thyroxine and L-Triiodothyronine by Liver Microsomes from Rats Treated with Phenobarbital, *Nature*, 221: 1262—1263, 1969.
- 11) 渡辺 斌, 入江慎二, 中島敏郎, 勝木司馬之助: 油症の内分泌機能, *福岡医誌*, 62: 159—162, 1971.
- 12) 船津維一郎, 他20名: Chlorobiphenyls による胎児症, *福岡医誌*, 62: 139—149, 1971.
- 13) Jefferies, D. J.: Induction of Apparent Hyperthyroidism in Birds Fed DDT, *Nature*, 222: 578—579, 1969.
- 14) Litterst, C. L. and van Loon, E. J.: Enzyme Induction by Polychlorinated Biphenyls Relative to Known Inducing Agents, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 141: 765—768, 1972.
- 15) Häkkinen, I., Siltanen, E., Hernberg, S., Seppäläinen, A. M., Karli, P. and Vikkula, E.: Diphenyl Poisoning in Fruit Paper Production, *Arch. Environ. Health*, 26: 70—74, 1973.