

血中ダイオキシン類の半減期の関係と想定される代謝機構

松本, 伸哉
東京大学大学院医学系研究科社会医学専攻

赤羽, 学
奈良県立医科大学健康政策医学講座

神奈川, 芳行
東京大学大学院医学系研究科社会医学専攻

梶原, 淳睦
福岡県保健環境研究所

他

<https://doi.org/10.15017/19727>

出版情報：福岡醫學雑誌. 102 (4), pp.92-99, 2011-04-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：

血中ダイオキシン類の半減期の関係と想定される代謝機構

¹⁾ 東京大学大学院医学系研究科 社会医学専攻

²⁾ 奈良県立医科大学 健康政策医学講座

³⁾ 福岡県保健環境研究所

⁴⁾ 九州大学大学院医学研究院 皮膚科学分野

⁵⁾ 九州大学病院 油症ダイオキシン研究診療センター

松本伸哉¹⁾, 赤羽 学²⁾, 神奈川芳行¹⁾, 梶原淳睦³⁾, 戸高 尊⁴⁾, 千葉貴人⁴⁾⁵⁾,
安川史子⁴⁾⁵⁾, 内 博史⁴⁾⁵⁾, 古江増隆⁴⁾⁵⁾, 今村知明²⁾

Relationship between Half-Lives of Blood Dioxins and Possible Metabolic Mechanism

Shinya MATSUMOTO¹⁾, Manabu AKAHANE²⁾, Yoshiyuki KANAGAWA¹⁾, Junboku KAJIWARA³⁾,
Takashi TODAKA⁴⁾, Takahito CHIBA⁴⁾⁵⁾, Fumiko YASUKAWA⁴⁾⁵⁾, Hiroshi UCHI⁴⁾⁵⁾,
Masutaka FURUE⁴⁾⁵⁾ and Tomoaki IMAMURA²⁾

¹⁾ *Division of Social Medicine, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo*

²⁾ *Department of Public Health, Health Management and Policy, Nara Medical
University School of Medicine*

³⁾ *Fukuoka Institute of Health and Environmental Sciences*

⁴⁾ *Department of Dermatology, Graduate School of Medical Science, Kyushu University*

⁵⁾ *Research and Clinical Center for Yusho and Dioxin, Kyushu University Hospital*

Abstract Blood levels of dioxins in Yusho patients have been measured for 10 years. The purposes of this study were to determine the half-lives of dioxins on the basis of the data obtained from Yusho patients and to compare the half-lives of the compounds. Linear regression analysis was performed using the binary logarithmic value of each dioxin level as the dependent variable and the year of measurement as the independent variable. The linear coefficient obtained from this linear regression analysis was the reciprocal number of the half-life. The relationship between the blood dioxin levels estimated in 2004 and the reciprocal number of half-life was evaluated. Of the studied dioxins, the concentrations of some compounds were strongly correlated with that of 2,3,4,7,8-PeCDF. For 2 such compounds, the correlation coefficient of the reciprocal numbers of half-life were greater than the correlation coefficient of the logarithmic values of the estimated concentrations. Of these 2 compounds, the concentration of 3,3,4,4,5,5-HxCB was at least 50 times less than that of the 2,3,4,7,8-PeCDF in rice oil; however, their current concentrations are equivalent. Patients with high levels of 2,3,4,7,8-PeCDF also showed high levels of 3,3,4,4,5,5-HxCB. Yusho patients may have a disease-specific mechanism to supply 3,3,4,4,5,5-HxCB.

Key words : Yusho, Dioxins, Half-life, 2,3,4,7,8-PeCDF, Metabolic mechanism

目 的

近年、PeCDFを含むダイオキシン類の測定技術が発達したことにより¹⁾²⁾、通常の血液検査に必要な血液量で、血中のダイオキシン類の定量が

可能となった^{3)~6)}。油症検診におけるダイオキシン類の測定開始から10年が経過し²⁾、検診結果を用いた各患者の半減期の推定が可能になった。本研究では、まず油症患者に対して測定した2,3,4,7,8-PeCDF濃度の変化を元に、2,3,4,7,

8-PeCDF の半減期を推定し⁴⁾⁵⁾、さらに他のダイオキシン類との関係を明らかにすることを目的とした。

研究方法

1. 対象データ

2001年から2008年までの油症検診において、ダイオキシン類の血中濃度を4回以上測定した患者267名を対象とした。

対象患者の内、2004年の2,3,4,7,8-PeCDF 推定濃度が50pg/g lipid以上の患者126名、50pg/g未滿の患者141名及び全体267名に対して、2,3,4,7,8-PeCDFと、以下に示すダイオキシン類間で濃度対数と半減期逆数の関係を調査した。

2,3,7,8-TCDD

1,2,3,7,8-PeCDD

1,2,3,6,7,8-HxCDD

1,2,3,6,7,8-HxCDF

1,2,3,4,6,7,8-HpCDF

3,3,4,4,5-PeCB(126)

3,3,4,4-TCB(77)

3,4,4,5-TCB(81)

3,3,4,4,5,5-HxCB(169)

2. 想定モデル

血液脂質中のダイオキシン類濃度に対して2を底とする対数に変換した値を従属変数とし、測定年を独立変数として、以下に示す関数を用いて、線形回帰分析を行った。

$$\log_2 C_{\text{year}} = a \cdot \text{year} + b$$

これによって得られた傾きの逆数が半減期を示す。例えば、傾きが-1の場合、1年で従属変数の値が1減少し、PeCDF濃度が半分になるため、半減期は1年となる。傾きが-0.1の場合は、10年で従属変数の値が1減少し、PeCDF濃度が半分になるため、半減期は10年である。

結果

1. 2,3,4,7,8-PeCDF と 2,3,7,8-TCDD の濃度及び半減期逆数の関係

図1に2,3,4,7,8-PeCDFと2,3,7,8-TCDDの濃度と半減期逆数を示す。2,3,4,7,8-PeCDFと2,3,7,8-TCDDの濃度及び半減期逆数の間に関係はみられない。PeCDF濃度が低い群におい

ては、濃度が比例するグループが存在した。

2. 2,3,4,7,8-PeCDF と 1,2,3,7,8-PeCDD の濃度及び半減期逆数の関係

図2に2,3,4,7,8-PeCDFと1,2,3,7,8-PeCDDの濃度と半減期逆数を示す。濃度では強い相関がみられた。特に高濃度では、2,3,4,7,8-PeCDFと1,2,3,7,8-PeCDDの濃度及び半減期逆数の間に関係がみられた。

3. 2,3,4,7,8-PeCDF と 1,2,3,6,7,8-HxCDD の濃度及び半減期逆数の関係

図3に2,3,4,7,8-PeCDFと1,2,3,6,7,8-HxCDDの濃度と半減期逆数を示す。半減期逆数と濃度は強い相関がみられた。半減期逆数の相関係数が高く、強い関係がみられた。

4. 2,3,4,7,8-PeCDF と 1,2,3,6,7,8-HxCDF の濃度及び半減期逆数の関係

図4に2,3,4,7,8-PeCDFと1,2,3,6,7,8-HxCDFの濃度と半減期逆数を示す。半減期逆数と濃度は強い相関がみられた。濃度の相関係数が高く、強い関係がみられた。

5. 2,3,4,7,8-PeCDF と 1,2,3,4,6,7,8-HpCDF の濃度及び半減期逆数の関係

図5に2,3,4,7,8-PeCDFと1,2,3,4,6,7,8-HpCDFの濃度と半減期逆数を示す。濃度の半減期逆数に相関はみられなかった。

6. 2,3,4,7,8-PeCDF と 3,3,4,4,5-PeCB (126) の濃度及び半減期逆数の関係

図6に2,3,4,7,8-PeCDFと3,3,4,4,5-PeCBの濃度と半減期逆数を示す。PeCDF濃度50未滿の半減期濃度において、強い相関がみられた。

7. 2,3,4,7,8-PeCDF と 3,3,4,4-TCB (77) の濃度及び半減期逆数の関係

図7に2,3,4,7,8-PeCDFと3,3,4,4-TCBの濃度と半減期逆数を示す。濃度と半減期逆数双方において、相関がみられなかった。

8. 2,3,4,7,8-PeCDF と 3,4,4,5-TCB (81) の濃度及び半減期逆数の関係

図8に2,3,4,7,8-PeCDFと3,4,4,5-TCBの濃度と半減期逆数を示す。多くの対象者が測定限界以下であり、濃度と半減期逆数を求めることができなかった。

9. 2,3,4,7,8-PeCDFと3,3,4,4,5,5-HxCB(169)の濃度及び半減期逆数の関係

図9に2,3,4,7,8-PeCDFと3,3,4,4,5,5-HxCBの濃度と半減期逆数を示す。濃度、半減期逆数において相関がみられた。PeCDF濃度50以上の患者では、濃度よりも半減期逆数で強い相関がみられた。

10. 異性体と2,3,4,7,8-PeCDFとの半減期逆数と濃度対数の相関係数

表1に、各化合物と2,3,4,7,8-PeCDFの間の濃度と半減期逆数の相関係数を示す。2,3,4,7,8-PeCDF濃度が50pg/g lipid以上の患者では、自然暴露の影響が少なく、油症特有の状況が存在していると考えられる。50 pg/g lipid以上の患者では、1,2,3,6,7,8-HxCDDと3,3,4,4,5,5-HxCB(169)に対して、濃度よりも半減期逆数の相関係数が高かった。

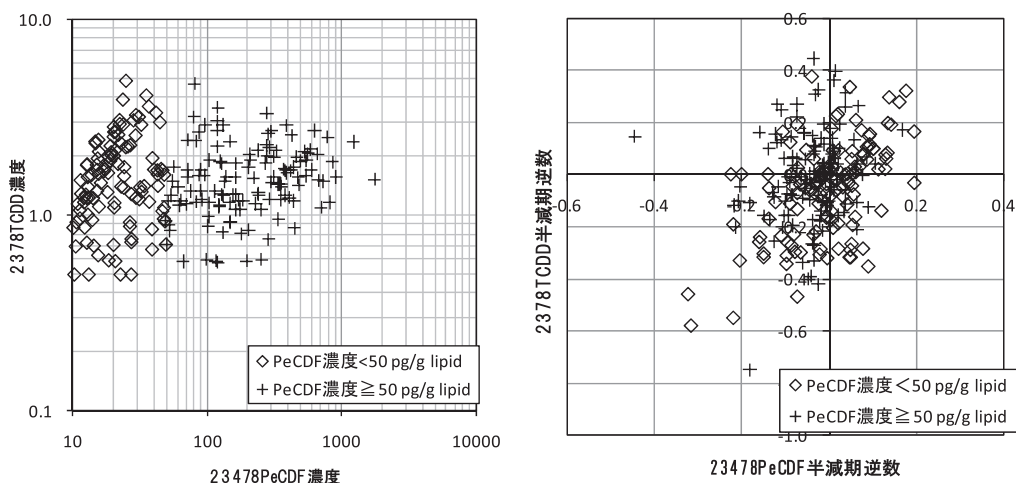


図1 2,3,4,7,8-PeCDFと2,3,7,8-TCDDの濃度及び半減期逆数の散布図

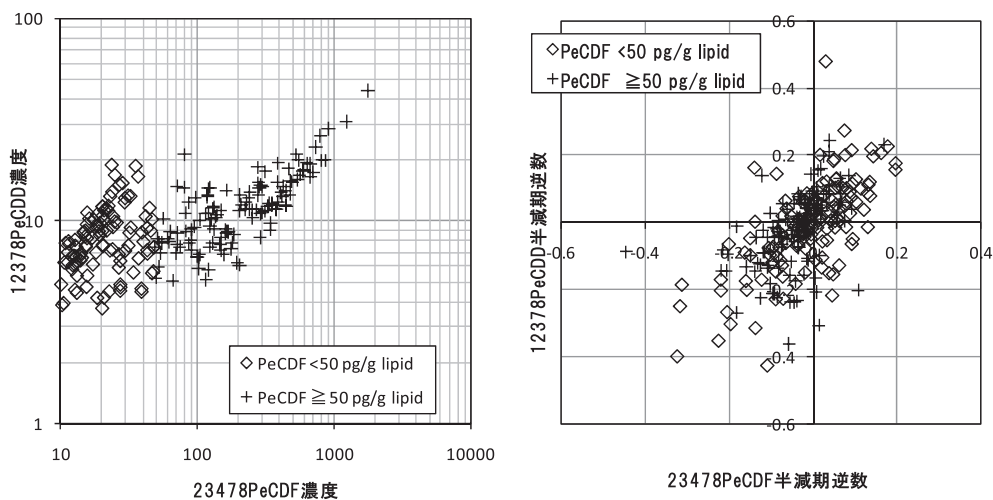


図2 2,3,4,7,8-PeCDFと1,2,3,7,8-PeCDDの濃度及び半減期逆数の散布図

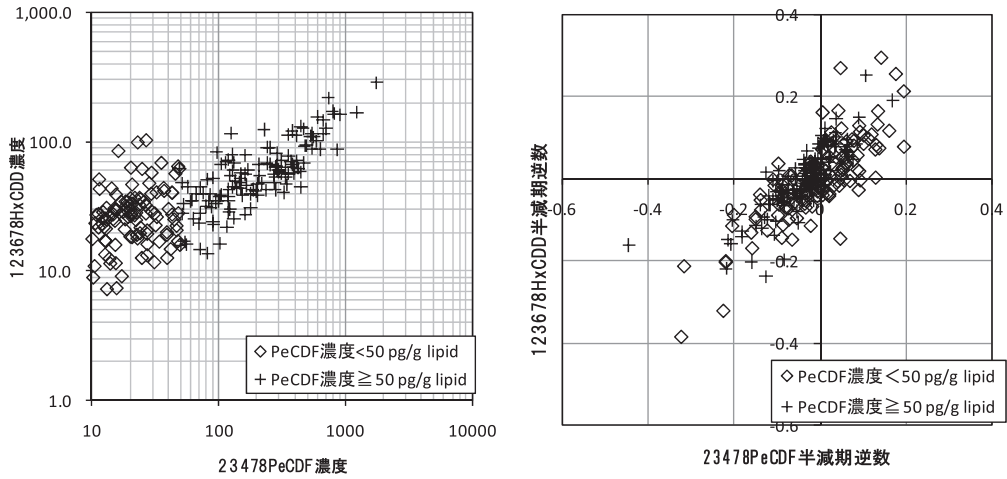


図3 2,3,4,7,8-PeCDF と 1,2,3,6,7,8-HxCDD の濃度及び半減期逆数の散布図

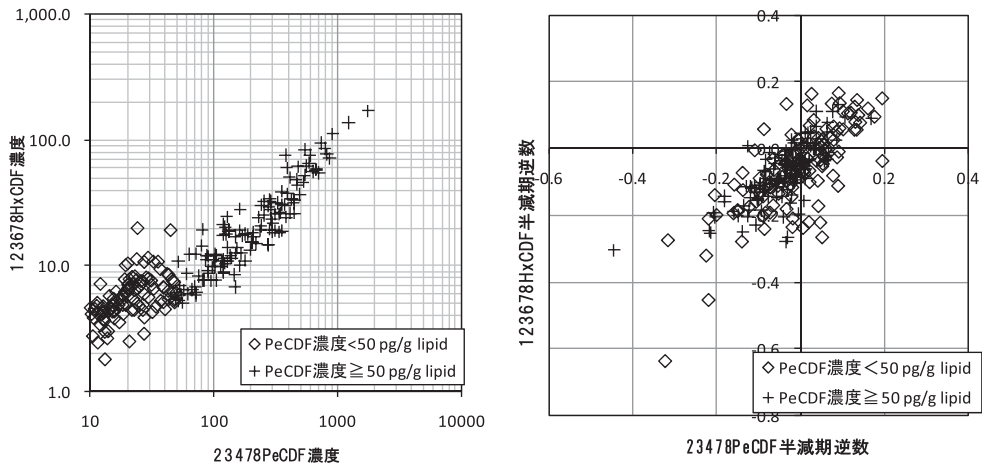


図4 2,3,4,7,8-PeCDF と 1,2,3,6,7,8-HxCDF の濃度及び半減期逆数の散布図

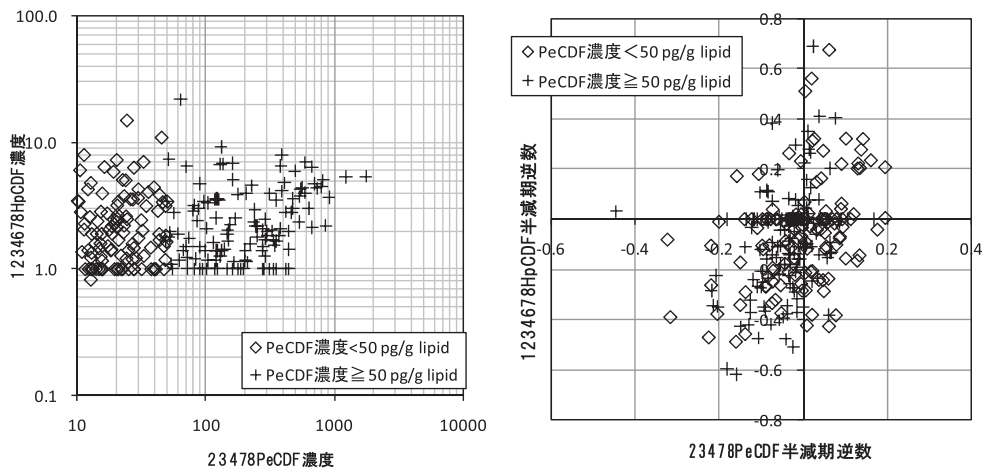


図5 2,3,4,7,8-PeCDF と 1,2,3,4,6,7,8-HpCDF の濃度及び半減期逆数の散布図

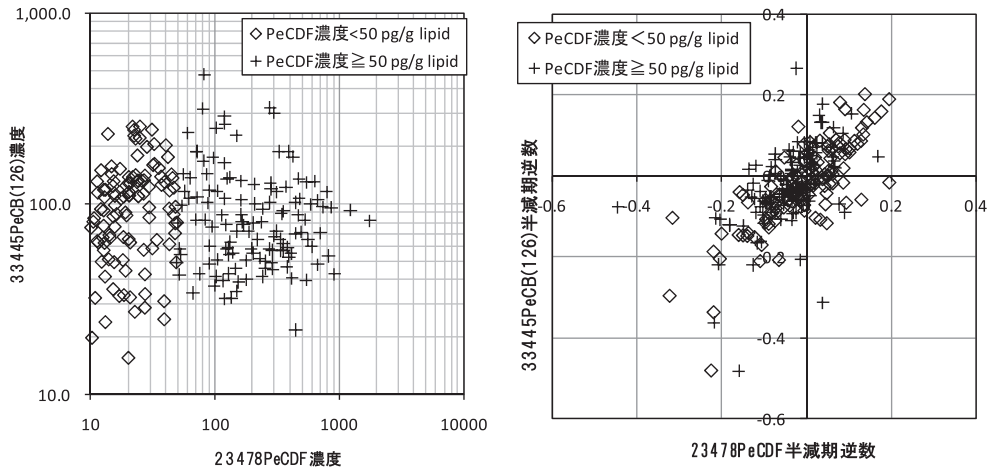


図6 2,3,4,7,8-PeCDF と 3,3,4,4,5-PeCB (126) の濃度及び半減期逆数の散布図

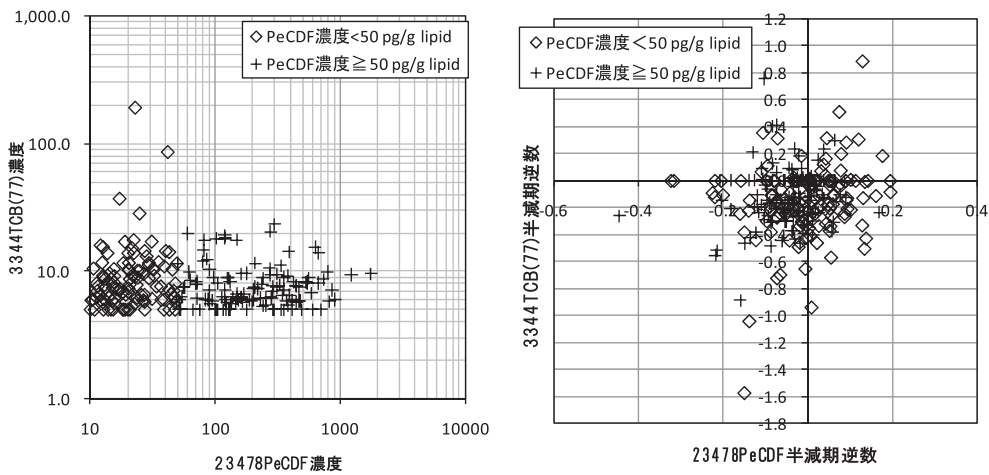


図7 2,3,4,7,8-PeCDF と 3,3,4,4-TCB (77) の濃度及び半減期逆数の散布図

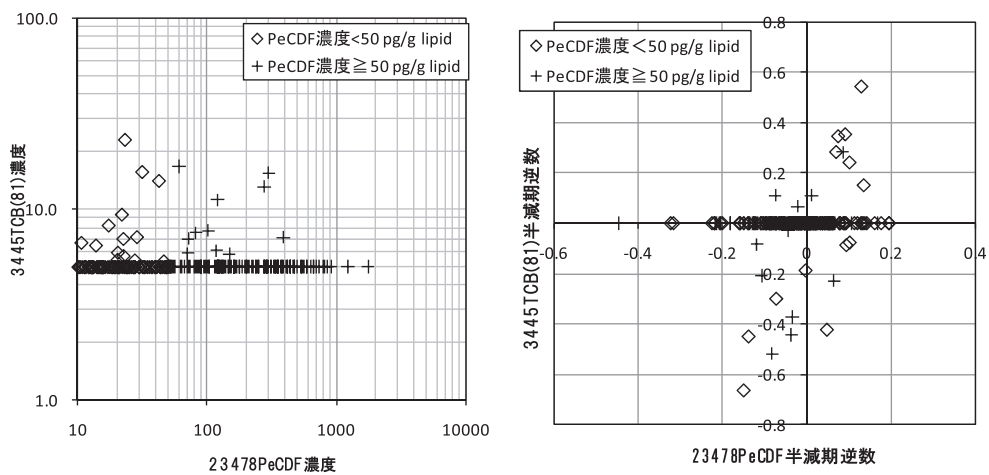


図8 2,3,4,7,8-PeCDF と 3,4,4,5-TCB (81) の濃度及び半減期逆数の散布図

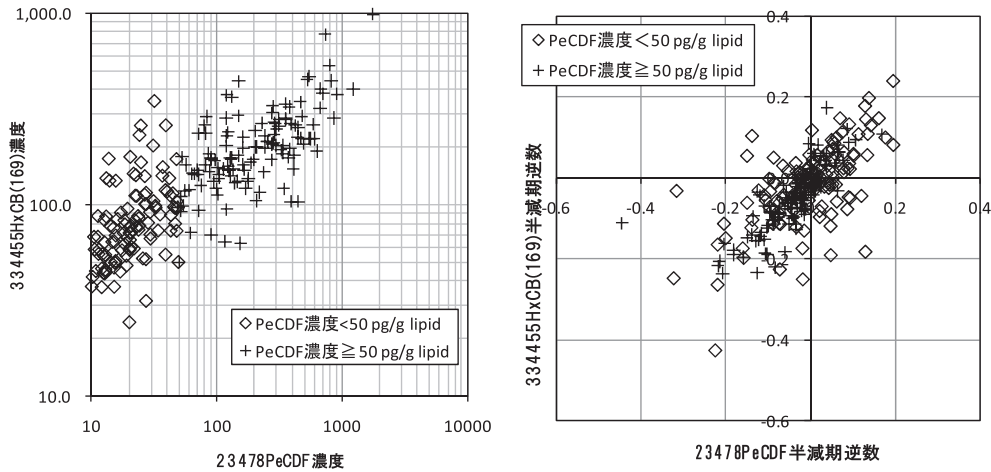


図9 2,3,4,7,8-PeCDF と 3,3,4,4,5,5-HxCB (169) の濃度及び半減期逆数の散布図

表1 異性体と PeCDF との半減期逆数と濃度対数の相関係数

	全体		50pg/g lipids 以上		50pg/g lipids 未満	
	半減期逆数	濃度対数	半減期逆数	濃度対数	半減期逆数	濃度対数
2,3,7,8-TCDD	0.323724	0.333197	0.166016	0.209353	0.491317	0.577686
1,2,3,7,8-PeCDD	0.609921	0.740159	0.484223	0.749113	0.683515	0.683347
1,2,3,6,7,8-HxCDD	0.801094	0.775253	0.822897	0.781942	0.814205	0.47738
1,2,3,6,7,8-HxCDF	0.707825	0.928768	0.751917	0.921392	0.687944	0.775899
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	0.354433	0.19303	0.325643	0.246103	0.362951	0.127495
3,3,4,4,5-PeCB(126)	0.645941	0.24978	0.529414	-0.111237	0.73886	0.630155
3,3,4,4-TCB(77)	0.131169	-0.011579	0.185365	-0.005612	0.124518	0.222403
3,4,4,5-TCB(81)	0.174939	0.013509	0.0682	-0.108215	0.222308	0.15803
3,3,4,4,5,5-HxCB(169)	0.687296	0.846915	0.792251	0.644195	0.619631	0.780047

考 察

半減期は濃度の変化であり、半減期と濃度の関係が存在する。二つの化合物の間で、半減期と濃度の二つの相関係数が高い場合には、化合物の間で何らかの関係がある可能性があるものと推察される。濃度と半減期逆数で関係があるため、高い相関係数を有する側が原因であることが疑われる。

今回分析した化合物の内、半減期逆数と濃度の相関係数を比較した場合、1,2,3,6,7,8-HxCDD と 3,3,4,4,5,5-HxCB (169) の二つの化合物が濃度の相関係数よりも半減期逆数の相関係数が高い値を示している。このことから、半減期が原因であり、濃度が結果である可能性が考えられる。また、半減期逆数の散布図をみると、単に比例しているだけではなく、同じ値を示しているとみることが可能である。

以上のことから、次の状況にあると考えられる。

- (1) 半減期 (逆数) が同じである
- (2) 初期の暴露量は大きな差がある。
- (3) 現在の濃度は大きな差がない。
- (4) 現在の濃度が油症患者特有で濃度として高い

油症の原因となったライスオイル中の PCDD, PCDF, PCB 異性体の濃度 (表 2) から、1,2,3,6,7,8-HxCDD と 3,3,4,4,5,5-HxCB のライスオイル中の濃度は、2,3,4,7,8-PeCDF の濃度との

表2 ライスオイル中の PCDD, PCDF, PCB 異性体の濃度 (出典：油症研究 30 年の歩み 51 ページ)

	濃度 (ppb)	TEQ (ppb)
1,2,3,6,7,8-HxCDD	40	4
2,3,4,7,8-PeCDF	1350	675
3,3,4,4,5,5-HxCB	27	0.27

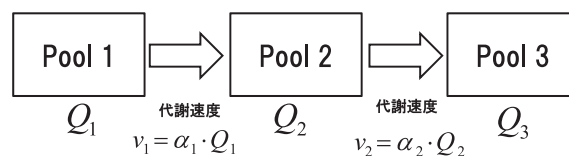
間では、33分の1、50分の1の開きが存在していた⁷⁾。これに対し、現在の濃度の比は、1,2,3,6,7,8-HxCDDは、2,3,4,7,8-PeCDFに対して、5分の1程度の濃度であった。3,3,4,4,5,5-HxCBの濃度は、2,3,4,7,8-PeCDFの濃度に対して、1倍前後でほぼ同程度の濃度であった。先に挙げた(3)の現在の濃度に大きな差がないことに対しては、3,3,4,4,5,5-HxCBの方が強く満たしていると考えられる。初期の暴露量が異なっている化合物では、半減期が同一であれば、それらの間の存在量の比は維持される。つまり、現在の存在量の比も同一になる。しかし、現在の存在量の比が同じレベルであった場合、減少割合が異なっていた時期が存在し、その後に減少割合が一致するようになったものと考えられる。つまり、初期に減少割合が異なり、その後に半減期を一致させるような機構が存在したと考えられる。その一つの可能性として、半減期を一致させる機構として、油症患者特有の3,3,4,4,5,5-HxCBの供給機構が考えられる。つまり、2,3,4,7,8-PeCDFと3,3,4,4,5,5-HxCB間に代謝上の関係がある可能性がある。

他の可能性として、ある二つの化合物間の半減期がほぼ一致している場合に、それらが非常に似た排泄メカニズムを共有している可能性が考えられる。本研究では、2,3,4,7,8-PeCDFの半減期逆数に対して、1,2,3,6,7,8-HxCDDの半減期逆数の相関係数が0.80と高かった。初期の暴露量の比が、33:1 (PeCDF:HxCDD)であったものが現在は5:1程度となっているが、これは、2,3,4,7,8-PeCDFの体内濃度が極端に高値である期間は、両化合物が拮抗し2,3,4,7,8-PeCDFが優先的に排泄メカニズムを利用して減少した結果、初期の暴露量の比が保たれず、時間経過とともに現在の濃度比になった可能性もあるかもしれない。

これと同様に、3,3,4,4,5,5-HxCBと2,3,4,7,8-PeCDFの間の半減期逆数の係数も0.69と高く、排泄メカニズムを共有している可能性は考えられるが、先に述べたように3,3,4,4,5,5-HxCBの現在の濃度は、2,3,4,7,8-PeCDFとほぼ同一のレベルであることから、3,3,4,4,5,5-HxCBに関しては、2,3,4,7,8-PeCDFとの間に代謝上の関係がある可能性の方が高いと考えられる。

図10に示すような代謝関係が存在する場合で、律速段階と次の段階で代謝速度に大きな差がない場合には、律速段階が次の段階の供給源となり、律速段階の半減期により規定される。図11は、 $a_1 = 3\%$ 、 $a_2 = 18\%$ 、初期濃度 $Pool1 = 10000$ 、 $Pool2 = 1$ の場合のシミュレーション結果を示しているが、 a_1 が a_2 よりも小さいため、前の段階が律速段階となっている。律速段階の後には、初期は濃度が低く、後段の代謝量はすくない。このため、 $Pool2$ の濃度は、濃度比が一定になるまで上昇し、その後、同じ割合で減少する。そのため、半減期が一致することになる。図12は、 $a_1 = 3\%$ 、 $a_2 = 6\%$ 、初期濃度 $Pool1 = 10000$ 、 $Pool2 = 1$ の場合のシミュレーション結果を示しているが、この場合には、同じ濃度まで上昇し、その後同じ濃度、同じ半減期で減少している。図13は $a_1 = 3\%$ 、 $a_2 = 18\%$ 、初期濃度 $Pool1=1000$ 、 $Pool2=10000$ の場合のシミュレーション結果を示しているが、初期においては、 $Pool2$ の濃度が高いが、濃度比が一定になるまで減少し、その後は、同じ半減期で減少している。このように、律速段階と比較して、その本来の半減期の差が小さい場合には、律速段階前後の物質は同様の半減期で減少する。

2,3,4,7,8-PeCDFと3,3,4,4,5,5-HxCBの関係は、同一の代謝経路上に存在する可能性があると考えられる。



$$\frac{dQ_1}{dt} = -\alpha_1 \cdot Q_1 \quad \frac{dQ_2}{dt} = \alpha_1 \cdot Q_1 - \alpha_2 \cdot Q_2 \quad \frac{dQ_3}{dt} = \alpha_2 \cdot Q_2$$

図10 連続した代謝関係

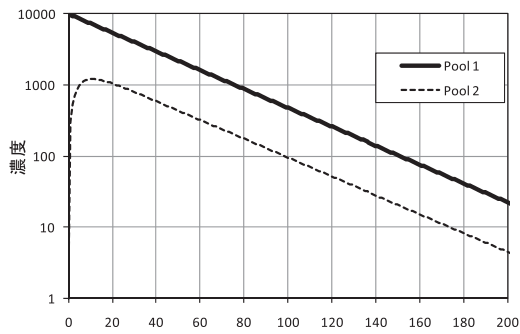


図 11 連続した代謝関係を経路におけるシミュレーション ($a_1 = 3\%$, $a_2 = 18\%$, 初期濃度 Pool1 = 10000, Pool2 = 1 の場合)

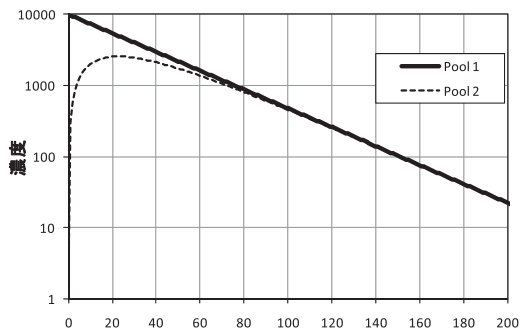


図 12 連続した代謝関係を経路におけるシミュレーション ($a_1 = 3\%$, $a_2 = 6\%$, 初期濃度 Pool1 = 10000, Pool2 = 1 の場合)

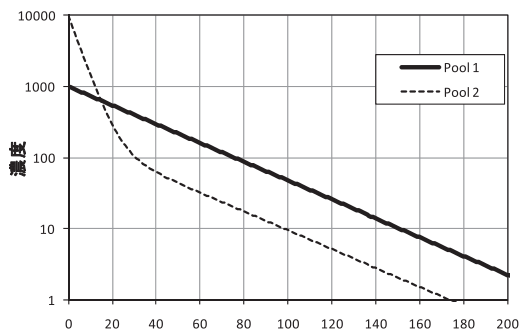


図 13 連続した代謝関係を経路におけるシミュレーション ($a_1 = 3\%$, $a_2 = 18\%$, 初期濃度 Pool1 = 1000, Pool2 = 10000 の場合)

まとめ

2,3,4,7,8-PeCDF とダイオキシン類のいくつかの異性体と、半減期が一致するという関係が見出された。半減期が一致していることは、同一の代謝機構上に存在することや、同一の代謝機構を共有していることなど、何らかの機構が介在しているものと考えられる。

本研究では、2,3,4,7,8-PeCDF と他のダイオキシン類の半減期を調査し、それらの関係を説明可能な機構の例を示した。しかし、単一の関係であり、提示した機構が有力な方式であると

の証拠にはならない。今後は、他のダイオキシン類同士の関係を調査し、同様の関係をみつけだし、関係のあった異性体同士の構造式を比較することにより、構造式の類似性等を見つけ出すことなどを行なう必要があると考えられる。

謝 辞

本研究は厚生労働科学研究費補助金によるものである。ここに記して謝意を表します。

参 考 文 献

- 1) 豊田正武, 内部博泰, 柳 俊彦, 河野洋一, 堀就英, 飯田隆雄: 日本における市販食品中の PCDDs, PCDFs 及び CoplanarPCBs 含有量食事系経路の PCDDs, PCDFs 及び Coplanar PCB の摂取量, 日本食品衛生学会誌 40, 98-110, 1999.
- 2) 飯田隆雄, 戸高 尊, 平川博仙, 飛石和夫, 松枝隆彦, 堀 就英, 中川礼子, 古江増隆: 油症患者血中ダイオキシン類レベルの追跡調査 (2001 年), 福岡医学雑誌 94: 126-135, 2003.
- 3) Kanagawa Y and Imamura T: Relationship of clinical symptoms and laboratory findings with the blood levels of PCDFs in patients with Yusho, J Dermatol. Sci. Suppl 1: 85-93, 2005.
- 4) Shinya Matsumoto, Manabu Akahane, Yoshiyuki Kanagawa, Soichi Koike, Takesumi Yoshimura, Chikage Mitoma, Satoko Shibata, Hiroshi Uchi, Masutaka Furue, Tomoaki Imamura: Variation in half-life of penta-chlorodibenzofuran (PeCDF) blood level among Yusho patients. Chemosphere Volume 77, Issue 5, October 2009, Pages 658-662.
- 5) 赤羽 学, 松本伸哉, 神奈川芳行, 梶原淳睦, 戸高 尊, 平川博仙, 小池創一, 古江増隆, 今村知明: 油症患者における PeCDF 半減期の推定および二つの再吸収機構を考慮した排泄シミュレーション, 福岡医学雑誌 100: 172-178, 2009.
- 6) 神奈川芳行, 松本伸哉, 赤羽学, 小池創一, 吉村健清, 内博史, 古江増隆, 今村知明: 2001 年度～2004 年度に血中 PeCDF 値を測定したカネミ油症認定患者の血液検査等の集計結果とその関係に関する研究, 福岡医学雑誌 100: 166-171, 2009.
- 7) 増田義人: 油症を起こした原因化学物質 (第 4 章). 小栗一太, 赤峰昭文, 古江増隆 編. 油症研究 30 年の歩み, pp47-74, 九州大学出版, 福岡, 2000 年.

(Received for publication March 8, 2011)